

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **200957**

(21) Numer zgłoszenia: **341372**

(13) **B1**

(22) Data zgłoszenia: **30.11.1999**

(51) Int.Cl.
A61K 31/415 (2006.01)

(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:

30.11.1999, PCT/US99/28411

(87) Data i numer publikacji zgłoszenia międzynarodowego:

08.06.2000, WO00/32189

PCT Gazette nr 23/00

(54) **Kompozycja farmaceutyczna celecoxib'u i zastosowanie kompozycji farmaceutycznej**

(30) Pierwszeństwo:

30.11.1998,US,60/110,333

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

09.04.2001 BUP 08/01

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

27.02.2009 WUP 02/09

(73) Uprawniony z patentu:

G. D. SEARLE & CO.,Skokie,US

(72) Twórca(y) wynalazku:

Danchen Gao,Chicago,US

Anthony J. Hlinak,Lindenhurst,US

Ahmad M. Mazhary,Algonquin,US

James E. Truelove,Libertyville,US

Margaret B. Woodhull Vaughn,Winnetka,US

(74) Pełnomocnik:

Aleksandra Twardowska,

JAN WIERZCHOŃ & PARTNERZY,

Biuro Patentów i Znaków Towarowych

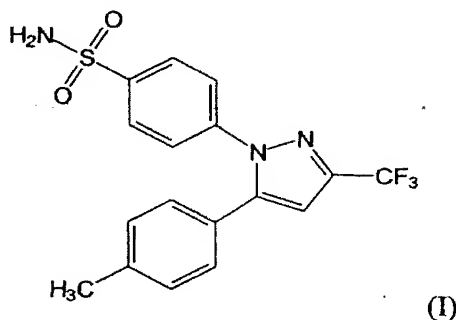
(57) Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna obejmująca jedną lub więcej oddzielnych, stałych, podawanych doustnie jednostek dawek, z których każda zawiera ziarnisty celecoxib w ilości około 10 mg do 1000 mg, w jednorodnej mieszaninie z jedną lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych związków. Ponadto wynalazek dotyczy także zastosowania powyższej kompozycji wytwarzania leku do leczenia i/lub zapobiegania stanowi lub zaburzeniu, w którym pośredniczy inhibitor cyklooksygenazy-2.

PL 200957 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem niniejszego wynalazku są kompozycje farmaceutyczne do podawania doustnego zawierające celecoxib jako składnik aktywny oraz zastosowanie takich kompozycji do wytwarzania leku do leczenia i/lub zapobiegania chorobie i/lub zaburzeniu, w którym pośredniczy inhibitor cyklooksygenazy-2.

Związek, 4-[5-(4-metylofenylo)-3-(trifluorometylo)-1H-pirazol-1-ilo]benzenosulfonamid (również niniejszym cytowany jako celecoxib) uprzednio przedstawił Tally, *et al.*, w opisie patentowym U.S. nr 5 466 823, który ujawnia i zastrzega klasę 1,5-diarylopirazoli oraz ich sole łącznie ze sposobami otrzymywania takich związków. Celecoxib ma następującą strukturę:



Związki 1,5-diarylopirazolowe przedstawione w opisie patentowym nr 5 466 823 są tam ujawnione jako użyteczne w leczeniu stanów zapalnych i zaburzeń związanych ze stanami zapalnymi. Opis patentowy U.S. nr 5 466 823 zawiera ogólne odniesienia do preparatów do podawania tych 1,5-diarylopirazoli, obejmujących doustnie podawane postacie dawk, takie jak tabletki i kapsułki. Talley, *et al.*, w opisie patentowym U.S. nr 5 760 068 podaje klasę związków 1,5-diarylopirazolowych, także celecoxib, które są ujawnione jako selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 i mogą być podawane w celu leczenia, wśród innych stanów i zaburzeń, stanów patologicznych związanych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zapaleniem kości i stawów.

Penning, *et al.*, w „*Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib)*”, *J. Med. Chem.*, 40 (1997): 1347-1365, ujawnia otrzymywanie serii pochodnych 1,5-diarylopirazolu, zawierających sulfonamid, także i celecoxib, oraz ocenę tych pochodnych jako inhibitorów cyklooksygenazy-2.

Simon, *et al.*, w „*Preliminary Study of the Safety and Efficacy of SC-58635, a Novel Cyclooxygenase 2 Inhibitor*”, *Arthritis & Rheumatism*, vol. 41, nr 9, wrzesień 1998, str. 1591-1602, ujawnia badania nad efektywnością i bezpieczeństwem celecoxib'u w leczeniu zapalenia kości i stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lipsky, *et al.*, w „*Outcome of Specific COX-2-Inhibition in Rheumatoid Arthritis*”, *J. Rheumatology*, vol. 24, suppl. 49, str. 9-14 (1997) ujawnia, że u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów specyficzne inhibitory cyklooksygenazy-2 przez celecoxib jest dostateczne do ograniczenia oznak i objawów aktywności choroby zapalnej.

Europejskie zgłoszenie patentowe nr 0 863 134 A1, opublikowane 8 września 1998, ujawnia kompozycje zawierające inhibitor cyklooksygenazy-2, konkretnie 2-(3,5-difluorofenylo)-3-(4-metylosulfonylo)-fenylo)-2-cyklopenten-1-on w połączeniu ze składnikami zaróbki, takimi jak mikrokryształiczna celuloza, monohydrat laktozy, hydroksypropyloceluloza, wewnątrznie sieciowana karboksymetyloceluloza sodowa i stearynian magnezu.

Preparowanie celecoxib'u do skutecznego podawania doustnego podmiotowi było utrudniane przez szczególne właściwości fizyczne i chemiczne związku, zwłaszcza jego słabą rozpuszczalność i czynnikami związanymi z jego strukturą krystaliczną, obejmującymi kohezynność, niską gęstość nasypową i niską prasowalność. Celecoxib jest wyjątkowo nierozpuszczalny w środowisku wodnym. Niepreparowany celecoxib jest trudny do rozpuszczenia i zdyspergowania do szybkiej absorpcji w drogach żołądkowo-jelitowych po podaniu doustnym, na przykład w postaci kapsułki. W dodatku niepreparowany celecoxib, który posiada morfologię krystaliczną o tendencji do tworzenia długich spoistych igieł, typowo stapia się w monolityczną masę w trakcie prasowania w matrycy tabletkarki. Nawet zestawione z innymi substancjami, kryształki celecoxibu mają tendencje do separowania się od innych substancji i ulegają aglomeracji.

cji ze sobą w trakcie mieszania kompozycji, prowadząc do niejednorodnie zestawionej kompozycji zawierającej niepożądane duże agregaty celecoxib'u. Zatem przygotowanie kompozycji farmaceutycznej zawierającej celecoxib, która posiada żądaną jednorodność, jest trudne. Dalej, problemy w operowaniu pojawiają się podczas preparowania kompozycji farmaceutycznych zawierających celecoxib. Na przykład, niska gęstość nasypowa celecoxib'u czyni go trudnym przy przetwarzaniu małych ilości potrzebnych podczas preparowania kompozycji farmaceutycznych. Stąd też istnieje konieczność rozwiązania licznych problemów związanych z preparowaniem odpowiednich kompozycji i postaci dawek zawierających celecoxib, zwłaszcza jednostek dawek do podawania doustnego.

W szczególności istnieje zapotrzebowanie na podawane doustnie preparaty celecoxib'u posiadające jedną lub więcej następujących charakterystyk w porównaniu z niepreparowanym celecoxib'em lub innymi kompozycjami celecoxib'u:

- (1) zwiększona rozpuszczalność;
- (2) krótszy czas dezintegracji;
- (3) zmniejszona kruchość tabletki;
- (4) zwiększona twardość tabletki;
- (5) ulepszona zwilżalność;
- (6) ulepszona ściśliwość;
- (7) ulepszone właściwości plastyczne ciekłych i stałych ziarnistych kompozycji;
- (8) ulepszona stabilność fizyczna gotowej kompozycji;
- (9) zmniejszona wielkość tabletki lub kapsułki;
- (10) ulepszona jednorodność mieszanki;
- (11) ulepszona jednorodność dawki;
- (12) ulepszone kontrolowanie odchyłań ciężaru w trakcie kapsułkowania i/lub tabletkowania;
- (13) zwiększona gęstość granulki dla kompozycji po granulacji mokrej;
- (14) zmniejszone zapotrzebowanie wody dla granulacji mokrej;
- (15) skrócony czas granulacji mokrej; i
- (16) skrócony czas suszenia dla mieszanin po granulacji mokrej.

W publikacji A. Piergiesa *et al.* w Abstract of paper contributed to the 1997 AAPS Annual Meeting, November 2-6, Boston MA (US), Pharm. Res. 14 (supl. 11), 1997, S-617, abstract 3469, znana jest kompozycja zawierająca celecoxib o AUC równym 8763 (ng/ml)h. Kompozycja według tej publikacji określona jest jako drobna zawiesina.

Jak przedstawiono poniżej, leczenie celecoxib'em jest wskazane lub potencjalnie wskazane w przypadku szerokiej gamy stanów i zaburzeń, w których pośredniczy cyklooksygenaza-2. A zatem byłoby niezwykle korzystne dostarczenie zestawu preparatów mających charakterystyki biodostępności dopasowane do różnych wskazań. Byłoby niezwykle korzystne dostarczenie preparatów wykazujących farmakokinetykę właściwą dla szybkiego rozpoczęcia działania niż jest możliwe dla niepreparowanego celecoxib'u.

Preparaty takie powinny wykazywać znacząco większą skuteczność w leczeniu stanów i zaburzeń, w których pośredniczy cyklooksygenaza-2.

Niniejszym dostarczono kompozycje farmaceutyczną obejmującą jedną lub więcej podawanych doustnie jednostek dawek, z których każda zawiera ziarnisty celecoxib w ilości około 10 mg do około 1000 mg w jednorodnej mieszaninie z jedną lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych zaródek.

W jednej praktycznej realizacji pojedyncza jednostka dawki po podaniu doustnym poszczególnemu podmiotowi zapewnia, względem czasu, stężenie celecoxib'u w surowicy krwi z zachowaniem co najmniej jednego z następujących parametrów:

- (a) czas do uzyskania 100 ng/ml nie dłuższy niż około 0,5 godz. po podaniu;
- (b) czas do uzyskania stężenia maksymalnego (T_{max}) nie dłuższy niż około 3 godz. po podaniu;
- (c) czas trwania, w którym stężenie jest wyższe od 100 ng/ml nie krótszy od około 12 godz.;
- (d) okres półtrwania ($T_{1/2}$) nie krótszy od około 10 godz.; i
- (e) stężenie maksymalne (C_{max}) nie mniejsze od około 200 ng/ml.

W innej praktycznej realizacji kompozycja ma względną biodostępność nie mniejszą niż około 50% w porównaniu z doustnie podawanym roztworem zawierającym równoważną ilość celecoxib'u.

W jeszcze innej praktycznej realizacji kompozycja ma dystrybucję wielkości pierwotnych cząstek taką, że D_{90} jest mniejsze od około 200 μm (90% cząstek próbki jest mniejszych od wartości D_{90}) dla najdłuższego wymiaru cząstek.

Jednostki dawek stanowiących kompozycję mogą mieć postać oddzielnych stałych artykułów, takich jak tabletki, pigułki, twarde lub miękkie kapsułki, tabletki do ssania, saszetki lub pastylki; alternatywnie

kompozycja może mieć postać faktycznie homogennej sypkiej lub płynnej masy, takiej jak ziarniste lub granulowane ciało stałe lub ciekle zawiesina, z której pojedyncze jednostki dawek są miarowo pobierane.

Dostarczono również sposób leczenia stanu medycznego lub zaburzenia u podmiotu, w przypadku którego wskazane jest leczenie inhibitorem cyklooksygenazy-2, obejmujący doustne podawanie kompozycji według wynalazku, raz lub dwa razy dziennie.

Inne zalety niniejszego wynalazku częściowo są oczywiste, a częściowo zostaną uwypuklone poniżej.

Krótki opis rysunków

Figura 1 stanowi schemat blokowy ilustrujący reprezentatywny sposób otrzymywania kompozycji farmaceutycznych według niniejszego wynalazku w postaci kapsułek.

Figura 2 stanowi schemat blokowy ilustrujący alternatywny sposób otrzymywania kompozycji farmaceutycznych według niniejszego wynalazku w postaci kapsułek.

Szczegółowy opis wynalazku

Nowe kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku obejmują jedną lub więcej podawanych doustnie jednostek dawek, z których każda jednostka dawki zawiera ziarnisty celecoxib w ilości od około 10 mg do około 1000 mg i są doskonałymi kompozycjami natychmiastowego uwalniania zdolnymi do zapewnienia szybkiej poprawy w zaburzeniu, w którym pośredniczy cyklooksygenaza-2, po doustnym podaniu podmiotowi cierpiącemu wskutek takiego zaburzenia.

Uważa się, nie ograniczając zakresem żadnej teorii, że silne korzyści kliniczne uzyskiwane za pomocą tych kompozycji wynikają z udoskonalonej biodostępności celecoxib'u, zwłaszcza z niespodziewanie skutecznej absorpcji celecoxib'u z dróg żołądkowo-jelitowych. Taka skuteczna absorpcja może być zweryfikowana przez specjalistę w dziedzinie drogą monitorowania stężenia celecoxib'u w surowicy krwi u leczonego podmiotu przez okres czasu następujący po podaniu. Pożądane jest uzyskanie, w możliwie najkrótszym czasie, progu stężenia celecoxib'u w surowicy krwi właściwego do skutecznego inhibitowania cyklooksygenazy-2, bez następującego dalej zbyt gwałtownego obniżenia stężenia, tak aby korzystne działanie celecoxib'u mogło być utrzymane przez możliwie długi okres czasu.

Zatem, w jednej praktycznej realizacji pojedyncza doustna jednostka dawki, po podaniu doustnym, zapewnia, względem czasu, stężenie celecoxib'u w surowicy krwi z zachowaniem co najmniej jednego z następujących parametrów:

(a) czas do uzyskania stężenia w surowicy krwi około 100 ng/ml, który nie jest dłuższy niż około 0,5 godz. po podaniu;

(b) czas do uzyskania stężenia maksymalnego w surowicy krwi (T_{max}) celecoxib'u, który nie jest dłuższy niż około 3 godz. po podaniu, korzystnie nie dłuższy niż około 2 godziny po podaniu;

(c) czas trwania, w którym stężenie w surowicy krwi jest wyższe od 100 ng/ml, który nie jest krótszy od około 12 godz.;

(d) okres półtrwania ($T_{1/2}$), który nie jest krótszy od około 10 godz.; oraz

(e) stężenie maksymalne w surowicy krwi (C_{max}), które nie jest mniejsze od około 200 ng/ml, korzystnie nie mniejsze od około 300 ng/ml i bardziej korzystnie nie mniejsze niż około 400 ng/ml.

Jest zrozumiałe, że ilość celecoxib'u w jednostce dawki skutecznej do zapewnienia stężeń w surowicy krwi spełniających kryteria (a) do (e) powyżej jest zależna od wagi ciała leczonego podmiotu. Jeśli podmiotem jest, na przykład, dziecko lub małe zwierzę (np. pies) to stosunkowo mała ilość celecoxib'u we wskazanym zakresie około 10 mg do około 1000 ng prawdopodobnie zapewni stężenia w surowicy krwi zgodne z co najmniej jednym z kryteriów (a) do (e). Jeśli podmiotem jest dorosły człowiek lub duże zwierzę (np. koń) wskazane stężenia w surowicy krwi celecoxib'u prawdopodobnie będą wymagały jednostek dawek zawierających większe ilości celecoxib'u. Dla dorosłego człowieka właściwa dawka celecoxib'u na jednostkę dawki w kompozycji według niniejszego wynalazku, aby zapewnić wskazane stężenia w surowicy krwi, wynosi typowo około 75 mg do około 400 mg.

Biodostępność doustnie podawanego celecoxib'u w sensie absolutnym jest trudna do zmierzenia, ponieważ podawanie dożylnie (typowy standard, względem którego określa się biodostępność) jest wysoce problematyczne w przypadku leku mającego bardzo niską rozpuszczalność w wodzie, tak jak w przypadku celecoxib'u. Biodostępność względna może jednak być określona poprzez porównanie doustnie podanego roztworu celecoxib'u w odpowiednim rozpuszczalniku. Niespodziewanie odkryto, że wysoka biodostępność względna jest uzyskiwana z użyciem doustnie podawanych kompozycji według niniejszego wynalazku. A zatem w jednej praktycznej realizacji według wynalazku, każda podawana doustnie jednostka dawki, po podaniu doustnym, miała biodostępność względną nie mniejszą niż około 50%, korzystnie nie mniej niż około 70%, po porównaniu z doustnie podawanym roztworem celecoxib'u zawierającym równoważną ilość celecoxib'u. Jak przedstawiono poniżej, biodostępność

określono na podstawie całkowanego pomiaru stężenia celecoxib'u w surowicy krwi w okresie czasu po podaniu doustnym.

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna obejmująca jedną lub więcej oddzielnych, stałych, podawanych doustnie jednostek dawek, charakteryzująca się tym, że każda zawiera ziarnisty celecoxib w ilości od 10 mg do 1000 mg w jednorodnej mieszaninie z jedną lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych zaróbk i posiadającą zakres wielkości ziaren celecoxib'u taką, że D_{90} ziaren jest mniejsze od 200 μm , korzystnie mniejszych niż 100 μm , jeszcze korzystniej mniejszych niż 40 μm , a najkorzystniej mniejszych niż 25 μm najdłuższego wymiaru cząstek.

Korzystnie, gdy biodostępność względna celecoxib'u jest nie niższa od około 50%, korzystnie nie niższa od około 70%, w porównaniu z doustnie podawanym roztworem zawierającym tę samą dawkę celecoxib'u.

Korzystnie, gdy wymienione jednostki dawki są wybrane spośród tabletek, pigułek, twardych i miękkich kapsulek, pastylek do ssania, saszetek i pastylek.

Korzystnie, gdy dawki jednostkowe w postaci kapsulek lub tabletek mają zaróbki wybrane z grupy zawierającej farmaceutycznie dopuszczalne rozcieńczalniki, środki dezintegrujące, środki wiążące, środki zwilżające i smarne.

Korzystnie, gdy powyższa kompozycja zawiera:

- a) jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych rozcieńczalników w całkowitej ilości od 10% do 85% wagowych kompozycji,
- b) jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych środków dezintegrujących w całkowitej ilości od 0,2% do 10% wagowych kompozycji,
- c) jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych środków wiążących w całkowitej ilości od 0,75% do 15% wagowych kompozycji,
- d) ewentualnie jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych środków zwilżających w całkowitej ilości od 0,4% do 10% wagowych kompozycji oraz
- e) ewentualnie jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych środków smarnych w całkowitej ilości od 0,2% do 8% wagowych kompozycji.

Korzystnie, gdy powyższa kompozycja zawiera:

- a) rozcieńczalniki obejmujące laktozę,
- b) środki dezintegrujące obejmujące karboksymetylocelulozę sodową,
- c) środki wiążące obejmujące poliwinylpirolidon,
- d) środki zwilżające, jeżeli są obecne, obejmujące laurylosiarczan sodu oraz
- e) środki smarne, jeżeli są obecne, obejmujące stearynian magnezu.

Korzystnie, gdy powyższa kompozycja jest do leczenia stanu medycznego lub zaburzenia u podmiotu, w którym wskazane jest leczenie inhibitorem cyklooksygenazy-2, przy czym kompozycja jest podawana podmiotowi doustnie, korzystnie raz lub dwa razy dziennie.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest zastosowanie kompozycji określonej powyżej do wytwarzania leku do leczenia i/lub zapobiegania stanowi lub zaburzeniu, w którym pośredniczy inhibitor cyklooksygenazy-2.

Korzystnie, gdy stanem lub zaburzeniem jest reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów lub ból.

Odkryto, że mielenie celecoxib'u w młynie udarowym, takim jak młyn sworzniowy, przed zmieszaniem celecoxib'u z zaróbkami z utworzeniem kompozycji według wynalazku, nie tylko skutecznie zapewnia ulepszoną biodostępność, ale również wpływa korzystnie na przezwyciężenie problemów związanych ze spoistą naturą kryształów celecoxib'u w trakcie takiego mieszania lub zestawiania. Celecoxib zmielony z użyciem młyna sworzniowego jest mniej spoisty i nie ulega aglomeracji we wtórne agregaty cząstek celecoxib'u w trakcie zestawiania tak łatwo jak nie mielony celecoxib lub celecoxib mielony z użyciem innych typów młynów, takich jak młyny fluidalne. Zmniejszenie aglomeracji umożliwia wysoki stopień ujednoludnienia mieszanki, co ma szczególne znaczenie w preparowaniu postaci dawek jednostkowych, takich jak kapsułki i tabletki. Wyniki te są szczególnie niespodziewane, ponieważ znana jest użyteczność młynów fluidalnych, takich jak młyny strumieniowe w przygotowywaniu innych związków farmaceutycznych do preparowania. Nie wiążąc się szczególną teorią, przypuszcza się, że młyn udarowy modyfikuje morfologię krystaliczną celecoxib'u, z długich igieł w bardziej jednorodny kształt krystaliczny bardziej odpowiedni do przygotowania mieszanki, podczas gdy długie igły mają większą tendencję do przetrwania w procesie mielenia strumieniowego.

Odkryto również, że jednorodność mieszanki jest jeszcze ulepszana poprzez granulację moką celecoxib'u, zwłaszcza jeśli użyty materiał wyjściowy-celecoxib był mielony udarowo. Szczególnie korzystne

jest mielenie udarowe materiału wyjściowego-celecoxib'u o takich wielkościach cząstek jak ujawnione powyżej, a następnie poddawanie granulacji mokrej.

Kompozycje według niniejszego wynalazku są użyteczne w leczeniu i zapobieganiu szerokiej gamy zaburzeń, w których pośredniczy cyklooksigenaza-2. Niniejszym rozważane kompozycje są użyteczne w, nie ograniczając zakresu, leczeniu stanu zapalnego u podmiotu, jako środek przeciwbólowy na przykład w leczeniu bólu i bólu głowy oraz jako środek przeciwgorączkowy w leczeniu gorączki. Termin „leczenie” w niniejszym kontekście obejmuje częściowe lub całkowite inhibitowanie demencji, łącznie z chorobą Alzheimera, demencją naczyniową, demencją zawałową, demencją przedstarczą, demencją alkoholową i demencją starczą. Kompozycje według wynalazku są zwłaszcza użyteczne jako środki przeciwzapalne, takie jak do leczenia zapalenia stawów, z dodatkową korzyścią wykazywania mniej szkodliwych efektów ubocznych niż kompozycje konwencjonalnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID-y).

Rozważane kompozycje są użyteczne, nie ograniczając zakresu, w leczeniu i zapobieganiu związanych ze stanem zapalnym zaburzeń sercowo-naczyniowych u podmiotu. Takie kompozycje są użyteczne w leczeniu i zapobieganiu chorob takich jak choroby naczyniowe, choroba tętnicy wieńcowej, tętniak, odrzucenie naczynia, stwardnienie tętnic, stwardnienie tętnic łącznie ze stwardnieniem przy przeszczepie serca, zawał serca, zator, udar, zakrzep łącznie z zakrzepem żylnym, dusznica łącznie z dusznicą niestałą, zapalenie płytki wieńcowej, stan zapalny indukowany bakteryjnie łącznie ze stanem zapalnym indukowanym przez *Chlamydia*, stan zapalny indukowany przez wirusy i stan zapalny związany z operacjami chirurgicznymi, takimi jak przeszczep naczyniowy łącznie z chirurgią omijającą tętnicy wieńcowej, operacje rewaskularyzacyjne łącznie z angioplastyką, umieszczenie stentu, endarterektomia lub inne operacje inwazyjne dotyczące tętnic, żył i naczyń kapilarnych. Takie kompozycje są użyteczne, nie ograniczając zakresu, w leczeniu zaburzeń związanych z angiogenezą u podmiotu. Kompozycje według wynalazku mogą być podawane podmiotowi wymagającemu inhibitowania angiogenezy. Kompozycje takie są użyteczne w leczeniu przy powstawaniu nowotworu, łącznie z przerzutami; stanów oftalmologicznych, takich jak odrzucenie przeszczepu rogówki, neowaskularyzacji ocznej, neowaskularyzacji siatkówki w następstwie urazu lub infekcji, retinopatii cukrzycowej, degeneracji plamki żółtej, pozasoczewkowego rozrostu włóknistego i jaskry neowaskularnej; chorób wrzodowych, takich jak wrzód żołądka; stanów patologicznych ale niezłośliwych, takich jak naczylniak krwionośny, łącznie z niemowlęcym naczylniakiem krwionośnym, naczylniakowiłkniaka części nosowej gardła i martwicy kości wywołanej brakiem unaczynienia; oraz zaburzenia układu rozrodczego kobiety, takiego jak endometrioza.

Rozważane kompozycje są użyteczne w zapobieganiu lub leczeniu łagodnych i złośliwych guzów nowotworowych/nowotworów łącznie z rakiem, takich jak rak jelita grubego, rak mózgu, rak kości, nowotwór pochodzenia nabłonkowego (rak nabłonkowy) taki jak rak komórek podstawnych, rak gruczolowy, rak żołądkowo-jelitowy, taki jak rak ust, rak jamy ustnej, rak przełyku, rak jelita cienkiego i rak żołądka, rak okrężnicy, rak wątroby, rak pęcherza, rak trzustki, rak jajnika, rak szyjki, rak płuc, rak piersi i rak skóry, taki jak rak komórek płaskich nabłonka i rak komórek podstawnych, rak prostaty, rak komórek nerkowych i inne znane raki, które atakują komórki nabłonka w całym organizmie. Nowotwory, co do których kompozycje według wynalazku są rozważane jako szczególnie użyteczne, obejmują rak żołądkowo-jelitowy, przełyk Barretta, rak wątroby, rak pęcherza, rak trzustki, rak jajnika, rak prostaty, rak szyjki, rak płuc, rak piersi i rak skóry, taki jak rak komórek płaskich nabłonka i rak komórek podstawnych. Kompozycje według wynalazku mogą również być użyte do leczenia zwłóknienia, które występuje po terapii radiacyjnej. Kompozycje takie mogą być użyte do leczenia podmiotów mających gruczolakowate polipy, łącznie z tymi z rodzinną gruczolakowatą polipozą (FAP). W dodatku, takie kompozycje mogą być użyte do zapobiegania polipom u pacjentów zagrożonych FAP.

Kompozycje według niniejszego wynalazku posiadają właściwości przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe podobne lub lepsze jak kompozycje konwencjonalnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Rozważane kompozycje również inhibitują indukowane hormonalnie skurcze macicy i mają potencjalne działanie przeciwrakowe, ale ze zmniejszoną zdolnością do indukowania pewnych, wynikających z mechanizmu, efektów ubocznych konwencjonalnych NSAID-ów. W szczególności, kompozycje według wynalazku mają zmniejszoną potencjalną toksyczność żołądkowo-jelitową i drażnienie żołądka, obejmujące górne owrzodzenie żołądkowo-jelitowe i krwawienie, zmniejszony potencjalne nerkowe efekty uboczne, takie jak ograniczenie funkcji nerek prowadzące do zatrzymywania płynu i zaostrenia nadciśnienia, zmniejszony wpływ na okres krwawienia łącznie z inhibitowaniem funkcji płytek i możliwie mniejsza zdolność do indukowania ataków astmy u astmatycznych podmiotów wrażliwych na aspirynę, w porównaniu z kompozycjami konwencjonalnych NSAID-ów.

Rozważane kompozycje są użyteczne w łagodzeniu bólu, gorączki i stanów zapalnych w różnych zaburzeniach, łącznie z gorączką reumatyczną, objawami towarzyszącymi grypie i innym infekcjom wirusowym, typowym przeziębieniu, bólach krzyżowych i szyjnych, bolesnej miesiączce, bólu głowy, bólu zęba, urazach stawów i nadwyrężeniach, zapaleniu mięśnia, neuralgii, zapaleniu błony maziowej, zapaleniu stawu łącznie z reumatoidalnym zapaleniem stawu, degeneracyjnej chorobie torebki stawowej (zapalenie kości i stawów), dnie i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, zapaleniu kaletki, oparzeniom i urazom w następstwie operacji chirurgicznych i stomatologicznych. W dodatku, rozważane kompozycje inhibują nowotworowe transformacje komórkowe i rozwój przerzutów nowotworowych, a zatem mogą być stosowane w leczeniu raka, takiego jak rak okrężnicy. Rozważane kompozycje mogą również być użyteczne w leczeniu i/lub zapobieganiu zaburzeń proliferacji, w których pośredniczy cyklooksygenaza, takich jakie mogą wystąpić w retynopatii cukrzycowej i angiogenezie nowotworu.

Rozważane kompozycje inhibują indukowane prostanoidami skurcze mięśni gładkich poprzez inhibowanie syntezy skurczowych prostanoidów i zatem mogą być użyte w leczeniu miesiączkowania bolesnego, przedwczesnego porodu, astmy i zaburzeń związanym z granulocytami eozynofilnymi. Mogą również być użyte w leczeniu choroby Alzheimera, w celu zmniejszenia desorpcji kości zwłaszcza u kobiet po menopauzie (tj. leczeniu osteoporozy) i w leczeniu jaskry.

Wskutek ich wysokiej czynności względem cyklooksygenazy-2 (COX-2) i/lub ich specyficzności inhibowania cyklooksygenazy-2 w porównaniu z cyklooksygenazą-1 (COX-1), kompozycje według wynalazku są użyteczne jako alternatywne względem konwencjonalnych NSAID-ów, zwłaszcza gdy takie NSAID-y są przeciwwskazane, na przykład u pacjentów z owrzodzeniem trawiennym, nieżytem żołądka, miejscowym zapaleniem jelit, owrzodzeniem okrężnicy, zapaleniem uchyłka lub z nawracającymi zmianami żołądkowo-jelitowymi; krwawieniem żołądkowo-jelitowym, zaburzeniem koagulacji łącznie z anemią, takim jak niedobór protrombiny, hemofilią lub innymi problemami z krwawieniem; chorobą nerek; lub u pacjentów przed chirurgią, lub u pacjentów biorących środki przeciwzakrzepowe. Skrótowe omówienie potencjalnego zastosowania inhibitorów cyklooksygenazy-2 jest przedstawione w artykule John'a Vane, *Nature*, wol. 367, str. 215-216, 1994 oraz w artykule w *Drug News and Perspectives*, wol. 7, str. 501-512, 1994.

Korzystne zastosowania kompozycji farmaceutycznych według niniejszego wynalazku są to: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i zapalenia kości i stawów, kontrolowanie bólu (zwłaszcza bólu po chirurgii ustnej, bólu po chirurgii ogólnej, bólu po chirurgii ortopedycznej oraz w ostrych nawrotach zapalenia kości i stawów), leczenie choroby Alzheimera i chemoprewencja raka okrężnicy.

Poza użytecznością w leczeniu ludzi, kompozycje według wynalazku są również użyteczne w leczeniu weterynaryjnym zwierząt domowych, zwierząt egzotycznych i zwierząt hodowlanych oraz podobnych, zwłaszcza ssaków łącznie z gryzoniami. Bardziej korzystnie kompozycje według wynalazku są użyteczne w weterynaryjnym leczeniu zaburzeń, w których pośredniczy cyklooksygenaza-2, u koni, psów i kotów.

Definicje

Termin „składnik aktywny” niniejszym oznacza celecoxib, jeśli nie wynika inaczej z kontekstu.

Termin „zaróbka” niniejszym obejmuje jakąkolwiek substancję stosowaną jako podłoże do dostarczania składnika aktywnego podmiotowi, oraz jakąkolwiek substancję dodawaną do składnika aktywnego, na przykład celem poprawienia jego właściwości manipulacyjnych lub umożliwienia przekształcenia otrzymanej kompozycji w podawaną doustnie dawkę jednostkową posiadającą wymagany kształt i konsystencję. Zaróbki mogą zawierać, celem zilustrowania, a nie ograniczania zakresu, rozcieńczalniki, środki dezintegrujące, środki wiążące, środki klejące, środki zwilżające, środki smarne, środki poślizgowe, substancje maskujące lub przeciwdziałające nieprzyjemnemu smakowi lub zapachowi, środki poprawiające smak, barwniki, substancje dodawane celem poprawienia wyglądu postaci dawki i jakiejkolwiek substancje inne niż składnik aktywny, zwykle używane do przygotowania postaci dawki doustnej.

Termin „adiuwant” niniejszym oznacza substancję, która jeśli obecna lub dodana do farmaceutycznej kompozycji zawierającej składnik aktywny, zwiększa lub w inny sposób polepsza działanie składnika aktywnego.

Termin „dawka jednostkowa” niniejszym odnosi się do ilości składnika aktywnego przeznaczonego do jednorazowego podania doustnego podmiotowi celem leczenia lub zapobiegania stanowi lub zaburzeniu, w którym pośredniczy cyklooksygenaza-2. Leczenie zaburzenia wywołanego za pośrednictwem cyklooksygenazy-2 może wymagać okresowego podawania dawek jednostkowych celecoxib'u, na przykład jednej dawki jednostkowej dwa lub więcej razy dziennie, jednej dawki jednostkowej podczas każdego posiłku, jednej dawki jednostkowej co cztery godziny lub w innym przedziale czasowym, lub tylko jednej dawki jednostkowej dziennie.

Termin „jednostka dawki” niniejszym oznacza część kompozycji farmaceutycznej, która zawiera pojedynczą dawkę jednostkową składnika aktywnego. Dla celów niniejszego wynalazku jednostka dawki może występować w postaci oddzielnego artykułu, takiego jak tabletki lub kapsułki, lub może stanowić odmierzalną objętość roztworu, zawiesiny lub in podobnych zawierających dawkę jednostkową składnika aktywnego.

Termin „podawany doustnie” niniejszym oznacza przeznaczony do podawania do układu żołądkowo-jelitowego podmiotu przez usta wymienionego podmiotu.

Termin „zasadniczo homogeniczny” jeśli stosowany niniejszym do opisu kompozycji farmaceutycznej, która zawiera kombinację składników, oznacza, że składniki są całkowicie wymieszane tak, że indywidualne składniki ani nie stanowią oddzielnych warstw ani nie tworzą gradientów stężenia w kompozycji.

Termin „biodostępność” niniejszym dotyczy miary ilości składnika aktywnego, który jest absorbowany do strumienia krwi przez układ żołądkowo-jelitowy. Bardziej konkretnie, „biodostępność” jest niniejszym stosowana do oznaczenia $AUC_{(0-\infty)}$ dla konkretnej doustnie podawanej kompozycji, wyrażone jako procent $AUC_{(0-\infty)}$ dla składnika aktywnego dostarczanego dożylnie przy tej samej szybkości dawkowania.

Termin „względna biodostępność” niniejszym oznacza $AUC_{(0-\infty)}$ dla konkretnej doustnie podawanej kompozycji, wyrażone jako procent $AUC_{(0-\infty)}$ dla doustnie podawanego roztworu składnika aktywnego przy tej samej szybkości dawkowania.

Terminy „ $AUC_{(0-24)}$ ”, „ $AUC_{(0-48)}$ ”, „ $AUC_{(0-72)}$ ” niniejszym oznaczają powierzchnię pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi od czasu, po podaniu odpowiednio od 0 do 24 godzin, 48 godzin lub 72 godzin, co określono z użyciem reguły liniowo-trapezowej, i są wyrażone w jednostkach (ng/ml)godz.

Termin „ $AUC_{(0-LQC)}$ ” niniejszym oznacza powierzchnię pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi od czasu, po podaniu od 0 do ostatniego momentu, w którym daje się określić ilościowo stężenie („LQC”), co określono z użyciem reguły liniowo-trapezowej, i jest wyrażony w jednostkach (ng/ml)godz.

Termin „ $AUC_{(0-\infty)}$ ” niniejszym jest obliczony jako $AUC_{(0-LQC)} + LQC/(-b)$, gdzie LQC stanowi ostatnie dające się określić ilościowo stężenie i b stanowi tangens kąta nachylenia z obliczenia $T_{1/2}$, i jest wyrażone w jednostkach (ng/ml)godz.

Termin „ C_{max} ” niniejszym oznacza maksimum obserwowanego stężenia w surowicy krwi lub maksimum stężenia w surowicy krwi obliczone lub oszacowane z krzywej stężenie/czas, i jest wyrażone w jednostkach (ng/ml).

Termin „ C_{max} ” niniejszym oznacza czas po podaniu leku, w którym wystąpiło „ C_{max} ” jest wyrażone w jednostkach godzin.

Termin „ $T_{1/2}$ ” niniejszym oznacza terminalne pół-trwanie stężenia w surowicy krwi, określone przez prostą liniową regresję logarytmu naturalnego (ln) stężenia względem czasu dla punktów danych w terminalnej fazie krzywej stężenie-czas. $T_{1/2}$ jest obliczone jako $-\ln(2)/(-b)$ i jest wyrażone w jednostkach godzin.

Termin „czas absorpcji” niniejszym oznacza $C_{max}/AUC_{(0-LQC)}$.

Dawka celecoxib'u dostarczona przez kompozycję według wynalazku.

Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku są odpowiednie do podawania celecoxib'u w dziennej ilości dawki od około 10 mg do około 1000 mg. Każda jednostka dawki kompozycji według wynalazku typowo obejmuje ilość celecoxib'u od około jednej dziesiątej ilości dziennej dawki do całej ilości dawki dziennej. Kompozycje według wynalazku obejmują celecoxib w ilości od około 10 mg do około 1000 mg, korzystnie od około 50 mg do około 800 mg, bardziej korzystnie od około 75 mg do około 400 mg, najbardziej korzystnie od około 100 mg do około 200 mg na jednostkę dawki. Jeśli jednostki dawki są w postaci oddzielnych artykułów odpowiednich do podania doustnego, na przykład kapsułek lub tabletek, każdy taki artykuł zawiera od około 10 mg do około 1000 mg, korzystnie od około 50 mg do około 800 mg, bardziej korzystnie od około 75 mg do około 400 mg, najbardziej korzystnie od około 100 mg do około 200 mg celecoxib'u.

Jednostki dawki kompozycji według wynalazku typowo zawierają, na przykład, 10, 20, 25, 37.5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 lub 400 mg dawki celecoxib'u. Korzystne kompozycje posiadają jednostki dawki zawierające 100 mg lub około 200 mg celecoxib'u. Konkretna jednostka dawki może być wybrana celem dostosowania żądanej częstości podawania użytej do osiągnięcia dziennej dawki. Dzienna dawka i częstość podawania, a stąd i wybór odpowiedniej jednostki dawki, zależy od różnorodnych czynników, obejmujących wiek, wagę, płeć i stan zdrowotny podmiotu, oraz charakter i stopień powagi stanu lub zaburzenia, a zatem może być bardzo zróżnicowana.

Stwierdzono jednak, że dla kompozycji niniejszym przedstawionych, tryb podawania raz lub dwa razy dziennie celem dostarczenia wymaganej dziennej dawki celecoxib'u wykazuje polepszoną skuteczność w porównaniu z innymi trybami podawania. Zgodnie z tym doustne podawanie raz lub dwa razy

dziennie kompozycji według wynalazku jest korzystne dla zapewnienia terapeutycznie lub profilaktycznie efektywnego inhibicji zaburzeń, w których pośredniczy cyklooksygenaza-2.

Leczenie konkretnych stanów i zaburzeń

Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku są użyteczne tam, gdzie wskazane jest podawanie inhibitora cyklooksygenazy-2. Stwierdzono, że te kompozycje są szczególnie skuteczne w leczeniu, na przykład, reumatoidalnego zapalenia stawów i zapaleniu kości i stawów, oraz ogólnie przeciwbólowo (szczególnie w bólu po zabiegach chirurgii stomatologicznej, bólu po zabiegach chirurgicznych ogólnych, bólu po zabiegach chirurgicznych ortopedycznych i ostrych nawrotach zapalenia kości i stawów), leczeniu choroby Alzheimer'a i chemioprewencji raka okrężnicy.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów można stosować kompozycję według wynalazku celem dostarczenia dziennej dawki celecoxib'u od około 50 mg do około 1000 mg, korzystnie od około 100 mg do około 600 mg, bardziej korzystnie od około 150 mg do około 500 mg, i jeszcze bardziej korzystnie od około 175 do około 400, na przykład około 200 mg. Dawka dzienna celecoxib'u około 0,67 do około 13,3 mg/kg wagi ciała, korzystnie około 1,33 do około 8,00 mg/kg wagi ciała, bardziej korzystnie około 2,00 do około 6,67 mg/kg wagi ciała i jeszcze bardziej korzystnie 2,33 do około 5,33 mg/kg wagi ciała, na przykład około 2,67 mg/kg wagi ciała, jest ogólnie właściwa jeśli jest podawana w kompozycji według wynalazku. Dawka dzienna może być podawana w dawkach od jednej do czterech na dzień, korzystnie jedna lub dwie dawki na dzień. Podawanie kompozycji według wynalazku z częstością jedna 100 mg dawka dwa razy dziennie jest korzystna dla większości pacjentów, ale niektórzy pacjenci mogą odnosić korzyść z podawania jednej 200 mg dawki lub dwóch 100 mg jednostek dawki dwa razy dziennie.

W leczeniu zapalenia kości i stawów można stosować kompozycję według wynalazku celem dostarczenia dziennej dawki celecoxib'u od około 50 mg do około 1000 mg, korzystnie od około 100 mg do około 600 mg, bardziej korzystnie od około 150 mg do około 500 mg, i jeszcze bardziej korzystnie od około 175 do około 400, na przykład około 200 mg. Dawka dzienna celecoxib'u około 0,67 do około 13,3 mg/kg wagi ciała, korzystnie około 1,33 do około 8,00 mg/kg wagi ciała, bardziej korzystnie około 2,00 do około 6,67 mg/kg wagi ciała i jeszcze bardziej korzystnie 2,33 do około 5,33 mg/kg wagi ciała, na przykład około 2,67 mg/kg wagi ciała, jest ogólnie właściwa jeśli jest podawana w kompozycji według wynalazku. Dawka dzienna może być podawana w dawkach od jednej do czterech na dzień, korzystnie jedna lub dwie dawki na dzień. Korzystne jest podawanie kompozycji według wynalazku z częstością jedna 100 mg jednostka dawki dwa razy dziennie lub jedna 200 mg jednostka dawki lub dwie 100 mg jednostki dawki raz dziennie.

W leczeniu choroby Alzheimer'a kompozycja według wynalazku może być stosowana celem dostarczenia dziennej dawki celecoxib'u około 50 mg do około 1000 mg, korzystnie od około 100 mg do około 800 mg, bardziej korzystnie od około 150 mg do około 600 mg, i jeszcze bardziej korzystnie od około 175 do około 400, na przykład około 400 mg. Dawka dzienna około 0,67 do około 13,3 mg/kg wagi ciała, korzystnie około 1,33 do około 10,67 mg/kg wagi ciała, bardziej korzystnie około 2,00 do około 8,00 mg/kg wagi ciała i jeszcze bardziej korzystnie 2,33 do około 5,33 mg/kg wagi ciała, na przykład około 5,33 mg/kg wagi ciała, jest ogólnie właściwa jeśli jest podawana w kompozycji według wynalazku. Dawka dzienna może być podawana w dawkach od jednej do czterech na dzień, korzystnie jedna lub dwie dawki na dzień. Dla większości pacjentów jest korzystne podawanie kompozycji według wynalazku z częstością jedna 200 mg jednostka dawki lub dwie 100 mg jednostki dawki dwa razy dziennie.

W leczeniu raka kompozycje według wynalazku mogą być stosowane celem dostarczenia dziennej dawki celecoxib'u około 50 mg do około 1000 mg, korzystnie od około 100 mg do około 800 mg, bardziej korzystnie od około 150 mg do około 600 mg, i jeszcze bardziej korzystnie od około 175 do około 400, na przykład około 400 mg. Dawka dzienna około 0,67 do około 13,3 mg/kg wagi ciała, korzystnie około 1,33 do około 10,67 mg/kg wagi ciała, bardziej korzystnie około 2,00 do około 8,00 mg/kg wagi ciała i jeszcze bardziej korzystnie 2,33 do około 5,33 mg/kg wagi ciała, na przykład około 5,33 mg/kg wagi ciała, jest ogólnie właściwa jeśli jest podawana w kompozycji według wynalazku. Dawka dzienna może być podawana w dawkach od jednej do czterech na dzień, korzystnie dwie dawki na dzień. Dla większości pacjentów jest korzystne podawanie kompozycji według wynalazku z częstością jedna 200 mg jednostka dawki lub dwie 100 mg jednostki dawki dwa razy dziennie.

Na ogół kompozycja według wynalazku jest korzystnie podawana w dawce odpowiedniej do zapewnienia w czasie około 24 godzin po podaniu przeciętnego stężenia celecoxib'u w surowicy krwi podmiotu co najmniej około 100 ng/ml.

Stwierdzono, że kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku zapewniają efekt terapeutyczny jako inhibitory cyklooksygenazy-2 w przedziale czasowym około 12 do około 24 godzin po

podaniu doustnym. Korzystne kompozycje zapewniają taki efekt terapeutyczny przez 24 godziny, umożliwiając podawanie doustne raz dziennie.

Chociaż ilość celecoxib'u w nowych kompozycjach według wynalazku korzystnie znajduje się w zakresie niniejszym ujawnionym, to kompozycje mogą również być użyteczne do podawania ilości celecoxib'u innych niż ujawnione zakresy dawek.

Otrzymywanie celecoxib'u

Celecoxib używany w nowych kompozycjach farmaceutycznych niniejszego wynalazku może być otrzymany w sposób przedstawiony przez Talley'a, *et al.*, w opisie patentowym U.S. nr 5466823 lub przez Zhi, *et al.*, w WO 96/37476.

Postacie kompozycji według wynalazku

Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku zawierają celecoxib w połączeniu z jednym lub więcej korzystnie nietoksycznymi, dopuszczalnymi farmaceutycznie nośnikami, zaróbkami i adiuwantami (łącznie niniejszym nazywanymi jako „materiały nośnika” lub „zaróbki”) odpowiednimi do podawania doustnego. Materiały nośnika muszą być dopuszczalne w sensie kompatybilności z innymi składnikami kompozycji i nie mogą być szkodliwe dla przyjmującego lek. Kompozycje według niniejszego wynalazku mogą być zaadaptowane do podawania każdą odpowiednią drogą doustną przez wybranie odpowiednich materiałów nośnika i dawki celecoxib'u efektywnej do zamierzonego leczenia. Zgodnie z tym, zastosowane jakiejkolwiek materiały nośnikowe mogą być ciałami stałymi lub cieczami lub jednym i drugim, a kompozycja korzystnie zawiera około 1% do około 95%, korzystnie około 10% do około 90%, bardziej korzystnie około 25% do około 85%, i jeszcze bardziej korzystnie około 30% do około 80% wagowych celecoxib'u. Takie kompozycje farmaceutyczne według wynalazku mogą być otrzymane jakąkolwiek dobrze znaną w farmacji metodą, obejmującą zmieszanie składników.

Kompozycja według wynalazku zawiera żadaną ilość celecoxib'u na jednostkę dawki i może występować w postaci, na przykład, tabletki, pigułki, kapsułki twardej lub miękkiej, tabletki do ssania, saszetki, proszku do dozowania, granulek, zawiesiny, eliksiru, cieczy lub każdej innej postaci zasadnie zaadaptowanej do podawania doustnego. Taka kompozycja korzystnie jest przygotowana w postaci oddzielnych jednostek dawek zawierających określoną ilość celecoxib'u, takich jak tabletki lub kapsułki. Takie postaci dawki doustnej mogą ponadto zawierać, na przykład, środki buforujące. Tabletki, pigułki i tym podobne dodatkowo mogą być otrzymane z powłoczkami lub bez powłoczek.

Kompozycje według niniejszego wynalazku odpowiednie do podawania podpoliczkowego lub podjęzykowego obejmują, na przykład, tabletki do ssania zawierające celecoxib w podłożu smakowym, takim jak sacharoza, oraz guma arabska lub tragakantowa, oraz pastylki zawierające celecoxib w obojętnym podłożu, takim jak żelatyna i gliceryna lub sacharoza i guma arabska.

Postacie dawek płynnych do podawania doustnego obejmują dopuszczalne farmaceutycznie zawiesiny, syropy i eliksiry zawierające obojętne rozcieńczalniki zwykle stosowane tej dziedzinie, takie jak woda. Takie kompozycje mogą również zawierać, na przykład, środki zwilżające, emulgujące i stabilizujące zawiesinę, oraz środki słodzące, smakowe i zapachowe.

Jak wykazano powyżej kompozycje według wynalazku mogą być otrzymane jakimkolwiek sposobem farmaceutycznym, który obejmuje etap asocjacji celecoxib'u i materiału nośnika lub materiałów nośnika. Ogólnie, kompozycje otrzymuje się przez jednolite i dokładne zmieszanie celecoxib'u z cieczą lub rozdrobnionym stałym nośnikiem, lub obydwoma, i potem jeśli to niezbędne kapsułkowanie lub kształtowanie produktu. Przykładowo tabletka może być otrzymana przez prasowanie lub formowanie proszku lub granulek związku, łącznie z jedną lub więcej zaróbkami. Prasowane tabletki mogą być otrzymane w odpowiednich maszynach przez prasowanie kompozycji o dobrych właściwościach prasowalnych, takiej jak proszek lub granulki, zawierającej celecoxib dowolnie zmieszany z jednym lub więcej środków wiążących, środkiem (środkami) smarnymi, obojętnym rozcieńczalnikiem (rozcieńczalnikami), środkiem (środkami) zwilżającymi i/lub środkiem (środkami) dyspergującym. Tabletki formowane mogą być otrzymane przez formowanie, w odpowiedniej maszynie, sproszkowanego związku zwilżonego z obojętnym ciekłym rozcieńczalnikiem.

Materiały nośnika lub zaróbki

Jak wykazano powyżej kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku zawierają celecoxib w terapeutycznie lub profilaktycznie efektywnej ilości na jednostkę dawki w połączeniu z jednym lub więcej dopuszczalnymi farmaceutycznie materiałami nośnika odpowiednimi do podawania doustnego. Kompozycje według niniejszego wynalazku korzystnie zawierają celecoxib w żadanej ilości zmieszany z jednym lub więcej materiałami nośnika, wybranymi z grupy obejmującej dopuszczalne farmaceutycznie rozcieńczalniki, środki dezintegrujące, środki wiążące, środki klejące, środki zwilżające,

środki smarne i środki przeciwadhezyjne. Bardziej korzystnie, takie kompozycje są tabletkowane lub kapsułkowane do dogodnego podawania w postaci kapsułek lub tabletek natychmiastowego uwalniania.

Poprzez wybór i kombinację materiałów nośnika stosowanych w kompozycjach farmaceutycznych według niniejszego wynalazku mogą być dostarczone kompozycje wykazujące ulepszone działanie w odniesieniu do, między innymi, skuteczności, biodostępności, czasu klirensu, trwałości, kompatybilności celecoxib'u i materiałów nośnika, bezpieczeństwa, profilu rozpuszczania, profilu dezintegracji i/lub innych własności farmakokinetycznych, chemicznych i/lub fizycznych. Materiały nośnika korzystnie są rozpuszczalne w wodzie lub ulegają dyspersji w wodzie i posiadają własności zwilżające, które wyrównują niską rozpuszczalność w wodzie i hydrofobowość celecoxib'u. Jeśli kompozycja jest formowana jako tabletki, to kombinacja wybranych materiałów nośnika pozwala otrzymać tabletki, które mogą wykazywać ulepszone właściwości, między innymi, profile rozpuszczania i dezintegracji, twardość, wytrzymałość na zgniatanie i/lub kruchość.

Rozcieńczalniki

Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku ewentualnie zawierają jeden lub więcej dopuszczalnych farmaceutycznie rozcieńczalników jako materiał nośnika. Odpowiednie rozcieńczalniki obejmują, albo indywidualnie albo w kombinacji, laktozę USP; laktozę USP bezwodną; laktozę USP suszoną rozpyłowo; skrobię USP; skrobię gotową do prasowania; mannitol USP; sorbitol; monohydrat dekstrozy; celulozę mikrokryształiczną NF; dihydrat dziasadowego fosforanu wapnia NF; rozcieńczalniki na bazie sacharozy; cukier konfekcjonowany; monohydrat jednozasadowego siarczanu wapnia; dihydrat siarczanu wapnia NF; granulowany trihydrat mleczanu wapnia; dekstrany, NF (np. Emdex); Celutab; dekstrozę (np. Cerelese); inozytol; zhydrolizowane zbożowe produkty stałe, takie jak Maltrons i Mor-Rex; amylozę; Rexcel; sproszkowaną celulozę (np. Elcema); węglan wapnia; glicynę; bentonit; poliwinylpirolidon; i tym podobne. Takie rozcieńczalniki, jeśli obecne, stanowią w całości około 5% do około 99%, korzystnie około 10% do około 85%, i bardziej korzystnie około 20% do około 80%, całkowitej wagi kompozycji. Wybrany rozcieńczalnik lub rozcieńczalniki korzystnie wykazują odpowiednie własności prasownicze i ściśliwość, jeśli żądane są tabletki.

Korzystnymi rozcieńczalnikami są laktoza i celuloza mikrokryształiczna albo indywidualnie albo w kombinacji. Obydwa rozcieńczalniki są kompatybilne chemicznie z celecoxib'em. Użycie celulozy mikrokryształicznej zewnętrznie granulowanej (to jest celulozy mikrokryształicznej dodanej do wilgotnej granulowanej kompozycji po etapie suszenia) może być wykorzystane do ulepszenia twardości (dla tabletek) i/lub czasu dezintegracji. Laktoza, a szczególnie monohydrat laktozy, jest szczególnie korzystna. Laktoza typowo dostarcza kompozycji farmaceutycznych posiadających odpowiednie szybkości uwalniania celecoxib'u, trwałość, własności prasownicze i/lub własności suszące przy względnie małych kosztach rozcieńczalnika. Dostarcza to substrat o wysokiej gęstości, co ułatwia zagęszczanie podczas granulacji (jeśli zastosowana jest mokra granulacja) i w ten sposób ulepsza własności prasownicze mieszanki.

Środki dezintegrujące

Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku ewentualnie obejmują jako materiał nośnika jeden lub więcej dopuszczalnych farmaceutycznie środków dezintegrujących, szczególnie dla formulacji tabletkowych. Odpowiednie środki dezintegrujące obejmują, albo indywidualnie albo w kombinacji, skrobie; glikolanoskrobię sodową; glinki (takie jak Veegum HV); celulozy (takie jak celuloza oczyszczona, metyloceluloza, karboksymetyloceluloza sodowa i karboksymetyloceluloza); alginiany; żelowane skrobie kukurydziane (takie jak National 1551 i National 1550); crosppovidone USP NF; i żywice (takie jak agar, żywica guarowa, żywica z *Ceratonia Siliqua*, tragakanta indyjska (Karaya), pektyna i tragakanta). Środki dezintegrujące mogą być dodane na każdym etapie podczas otrzymywania kompozycji farmaceutycznej, szczególnie przed granulacją lub podczas etapu smarowania przed prasowaniem. Takie środki dezintegrujące, jeśli są obecne, stanowią w sumie około 0,2% do około 30%, korzystnie około 0,2% do około 10%, i bardziej korzystnie około 0,2% do około 5%, całkowitej wagi kompozycji.

Wewnętrznie sieciowana karboksymetyloceluloza sodowa stanowi korzystny środek dezintegrujący w przypadku dezintegracji tabletki lub kapsułki i, jeśli obecna, korzystnie stanowi od około 0,2% do około 10%, bardziej korzystnie od około 0,2% do około 6% i jeszcze bardziej korzystnie około 0,2 do około 5% całkowitej wagi kompozycji. Wewnętrznie sieciowana karboksymetyloceluloza sodowa nadaje kompozycji według niniejszego wynalazku ulepszoną zdolność dezintegracji wewnętrznej granulatu.

Środki wiążące i środki klejące

Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku zawierają ewentualnie jako materiał nośnika jeden lub więcej dopuszczalnych farmaceutycznie środków wiążących lub środków kleją-

cych, szczególnie dla preparatów tabletkowych. Takie środki wiążące i środki klejące korzystnie zapewniają wystarczającą kohezję tabletkowanemu proszkowi tak, aby umożliwić zwykłe operacje procesowe takie jak kalibrowanie, smarowanie, ściskanie i pakowanie, ale wciąż umożliwiają dezintegrację tabletki i absorpcję kompozycji po podaniu. Odpowiednie środki wiążące i klejące obejmują, albo indywidualnie albo w kombinacji, gumę arabską; tragakantę; sacharozę; żelatynę; glukozę; skrobię; materiały celulozowe takie jak, nie ograniczając zakresu, metyloceluloza i wewnętrznie sieciowana karboksymetyloceluloza (np. Tylose); kwas alginowy i sole kwasu alginowego; krzemian glinowo-magnezowy; glikol polietylenowy; żywica guarowa; kwasy polisacharydów; bentonity; poliwinylpirolidon; poli-metakrylany; hydroksypropylometyloceluloza (HPMC); hydroksypropylceluloza (Klucel); etyloceluloza (Ethocel); żelowana skrobia (taka jak National 1511 i Starch 1500). Takie środki wiążące i/lub klejące, jeśli obecne, stanowią w sumie około 0,5% do około 25%, korzystnie około 0,75% do około 15%, i bardziej korzystnie około 1% do około 10%, całkowitej wagi kompozycji.

Poliwinylpirolidon stanowi korzystny środek wiążący stosowany do zapewnienia własności kohezyjnych sproszkowanej mieszance celecoxib'u i innych związków do granulacji formulacji celecoxib'u. Poliwinylpirolidon, jeśli obecny, stanowi około 0,5% do około 10%, bardziej korzystnie około 0,5% do około 7%, i jeszcze bardziej korzystnie około 0,5% do około 5%, całkowitej wagi kompozycji.

Może być zastosowany poliwinylpirolidon o lepkości aż do około 20 cPs, chociaż korzystne są lepkości około 6 cPs lub mniejsze, szczególnie około 3 cPs lub mniejsze. Poliwinylpirolidon zapewnia kohezyjność sproszkowanej mieszance i ułatwia niezbędne związanie celem utworzenia granulek podczas mokrej granulacji. Dodatkowo stwierdzono, że kompozycje według niniejszego wynalazku zawierające poliwinylpirolidon, szczególnie kompozycje otrzymane przez mokrą granulację, wykazują zwiększoną biodostępność w porównaniu z innymi kompozycjami.

Środki zwilżające

Celecoxib jest w dużym stopniu nierozpuszczalny w roztworze wodnym. Z tego powodu kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku ewentualnie, lecz korzystnie zawierają jako materiał nośnika jeden lub więcej dopuszczalnych farmaceutycznie środków zwilżających. Takie środki zwilżające korzystnie są wybrane tak, aby utrzymać celecoxib w bliskiej asocjacji z wodą; uważa się, że jest to warunek zwiększenia względnej biodostępności kompozycji farmaceutycznej. Odpowiednie środki zwilżające obejmują, albo indywidualnie albo w kombinacji, kwas oleinowy; monostearynian glicerolu; monooleinian sorbitanu; monolaurynian sorbitanu; oleinian trietanolaminy; monooleinian polioksyetylenowany sorbitanu; monolaurynian polioksyetylenowany sorbitanu; oleinian sodu i laurylosiarczan sodu. Korzystne są środki zwilżające, które są anionowymi środkami powierzchniowo czynnymi. Takie środki zwilżające, jeśli obecne, stanowią w całości około 0,25% do około 15%, korzystnie około 0,4% do około 10%, i bardziej korzystnie około 0,5% do około 5%, całkowitej wagi kompozycji.

Laurylosiarczan sodu jest korzystnym środkiem zwilżającym. Laurylosiarczan sodu, jeśli obecny, stanowi około 0,25% do około 7%, bardziej korzystnie około 0,4% do około 6%, i jeszcze bardziej korzystnie około 0,5% do około 5%, całkowitej wagi kompozycji.

Środki smarne

Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku ewentualnie zawierają jako materiał nośnika jeden lub więcej dopuszczalnych farmaceutycznie środków smarnych i/lub poślizgowych. Odpowiednie środki smarne i/lub poślizgowe obejmują, albo indywidualnie albo w kombinacji, behenian glicerolu (Compritol 888); stearyniany (magnezu, wapnia i sodu); kwas stearynowy; uwodornione oleje roślinne (np. Sterotex); talk; woski; Stearowet; kwas borny; benzoesan sodu; octan sodu; fumaran sodu; chlorek sodu; DL - leucynę; glikole polietylenowe (np. Carbowax 4000 i Carbowax 6000); oleinian sodu; laurylosiarczan sodu i laurylosiarczan magnezu. Takie środki smarne, jeśli obecne, stanowią w sumie około 0,1% do około 10%, bardziej korzystnie około 0,2% do około 8%, i jeszcze bardziej korzystnie około 0,25% do około 5%, całkowitej wagi kompozycji.

Stosowanym korzystnym środkiem smarnym jest, na przykład, stearynian magnezu do zmniejszenia tarcia pomiędzy urządzeniem a granulowaną mieszaniną podczas prasowania preparatu tabletkowego.

Inne materiały nośnika (takie jak środki przeciwadhezyjne, barwniki, środki smakowe, środki słodzące i konserwanty) są znane w dziedzinie farmaceutycznej i mogą być zawarte w kompozycjach według niniejszego wynalazku. Na przykład, do kompozycji może być dodany tlenek żelaza celem uzyskania żółtego koloru.

Kapsułki i tabletki

W jednej praktycznej realizacji według niniejszego wynalazku, kompozycja farmaceutyczna występuje w postaci dawki jednostkowej jako kapsułka lub tabletki i zawiera w żądanej ilości celecoxib oraz środek wiążący. Kompozycja dalej korzystnie zawiera jeden lub więcej materiałów nośnika wy-

branych z grupy obejmującej dopuszczalne farmaceutycznie rozcieńczalniki, środki dezintegrujące, środki wiążące, środki zwilżające i środki smarne. Bardziej korzystnie kompozycja zawiera jeden lub dwa materiały nośnika wybrane z grupy obejmującej laktozę, laurylosiarczan sodu, poliwinylpirolidon, sieciowaną karboksymetylocelulozę sodową, stearynian magnezu i celulozę mikrokrystaliczną. Jeszcze bardziej korzystnie kompozycja obejmuje monohydrat laktozy i sieciowaną karboksymetylocelulozę sodową. Jeszcze bardziej korzystnie kompozycja dalej zawiera jeden lub więcej materiałów nośnika, laurylosiarczan sodu, stearynian magnezu i celulozę mikrokrystaliczną.

W innej praktycznej realizacji, kompozycja farmaceutyczna zawiera:

- (a) około 1 do około 95% wagowych celecoxib'u;
- (b) około 5 do około 99% wagowych farmaceutycznie dopuszczalnego rozcieńczalnika;
- (c) około 0,5 do około 30% wagowych farmaceutycznie dopuszczalnego środka dezintegrującego; i
- (d) około 0,5 do około 25% wagowych farmaceutycznie dopuszczalnego środka wiążącego.

W dodatku, niniejsza kompozycja farmaceutyczna ewentualnie zawiera:

- (e) około 0,25 do około 15% wagowych farmaceutycznie dopuszczalnego środka zwilżającego; i/lub
- (f) około 0,1 do około 10% wagowych farmaceutycznie dopuszczalnego środka smarnego.

Termin „procent wagowy” niniejszym używany oznacza procent wagowy konkretnego składnika względem całego ciężaru wszystkich składników kompozycji.

Wielkość ziaren celecoxib'u w kapsułkach i tabletkach

Stwierdzono, że zmniejszenie wielkości ziaren celecoxib'u może zwiększyć biodostępność celecoxib'u podawanego doustnie w postaci kapsułek lub tabletek. Z tego powodu wielkość ziaren celecoxib'u D_{90} korzystnie wynosi mniej niż około 200 μm , bardziej korzystnie mniej niż około 100 μm , jeszcze bardziej korzystnie mniej niż około 75 μm , bardziej korzystnie mniej niż około 40 μm , i najbardziej korzystnie mniej niż około 25 μm . Na przykład, jak przedstawiono w przykładzie 11, zmniejszenie wielkości ziaren D_{90} wyjściowego materiału celecoxib'u od około 60 μm do około 30 μm może w sposób istotny poprawić biodostępność kompozycji. Dodatkowo lub alternatywnie celecoxib korzystnie posiada średni wymiar ziaren w zakresie od około 1 μm do około 10 μm , bardziej korzystnie od około 5 μm do około 7 μm .

Wielkość ziaren cząstek wtórnych po granulacji i własności prasowalnicze

Aczkolwiek kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku mogą być otrzymane, na przykład, poprzez bezpośrednie kapsułkowanie lub bezpośrednie prasowanie, to korzystnie są one poddane mokrej granulacji przed kapsułkowaniem lub prasowaniem. Mokra granulacja, poza innymi efektami, zagęszcza zmielone kompozycje, co prowadzi do polepszenia własności płynności, polepszenia charakterystyki prasowania i łatwiejszego odmierzenia lub odważania kompozycji do kapsułkowania lub tabletkowania. Wielkość ziaren granulowanych cząstek wtórnych uzyskanych w granulacji (tj. wielkość granulki) nie jest znacząca w wąskim zakresie; ważne jest, aby przeciętna wielkość granulki była taka, że umożliwi ona wygodne manipulowanie i przetwarzanie, i w przypadku tabletek umożliwi tworzenie mieszanin bezpośrednio nadających się do prasowania, z których wytwarza się dopuszczalne farmaceutycznie tabletki.

Żądana gęstość nasypowa z usadem i gęstość nasypowa granulek normalnie wynosi około 0,3 g/ml do około 1,0 g/ml.

Profil uwalniania kapsułek i tabletek

Kompozycje do kapsułkowania i tabletkowania według niniejszego wynalazku to kompozycje natychmiastowego uwalniania, które uwalniają co najmniej 50% celecoxib'u, jak to zmierzono *in vitro*, w ciągu 45 minut po spożyciu. Bardziej korzystnie, uwalniają one co najmniej 60% celecoxib'u w ciągu 45 minut po spożyciu. Jeszcze bardziej korzystnie, uwalniają one co najmniej 75% celecoxib'u w ciągu 45 minut po spożyciu. Szczególnie korzystne kompozycje do kapsułkowania i tabletkowania według niniejszego wynalazku uwalniają co najmniej 50% celecoxib'u w ciągu 15 minut po spożyciu, i/lub co najmniej około 60% celecoxib'u w ciągu 30 minut po spożyciu.

Profil dezintegracji kapsułek i tabletek

Materiały nośnika dla kompozycji do kapsułkowania i tabletkowania według niniejszego wynalazku są tak dobrane, aby zapewnić czas dezintegracji krótszy niż około 30 minut, korzystnie około 25 minut lub mniej, bardziej korzystnie około 20 minut lub mniej i jeszcze bardziej korzystnie około 15 minut lub mniej.

Twardość

W przypadku preparatów w tabletkach, całość mieszaniny w ilości wystarczającej do sporządzenia jednolitej szarży tabletek poddana jest tabletkowaniu w typowo stosowanej tabletkarce przemysłowej pod normalnym ciśnieniem prasowania (na przykład stosując nacisk około 1 kN do około 50 kN w typowej matrycy tabletkarki). Można zastosować jakąkolwiek twardość tabletki odpowiednią pod względem

manipulowania, wytwarzania, przechowywania i spożywania. Dla tabletek 100 mg korzystnie twardość wynosi co najmniej 4 kP, bardziej korzystnie co najmniej 5 kP i jeszcze bardziej korzystnie co najmniej około 6 kP. Dla tabletek 200 mg korzystnie twardość wynosi co najmniej 7 kP, bardziej korzystnie co najmniej 9 kP i jeszcze bardziej korzystnie co najmniej około 11 kP. Mieszanina jednak nie może być prasowana do takiego stopnia, że w następstwie tego występują trudności w osiągnięciu uwodnienia po poddaniu tabletki działaniu soku żołądkowego.

Kruchość

Dla preparatów w tabletkach kruchość tabletki korzystnie wynosi mniej niż około 1,0%, bardziej korzystnie mniej niż 0,8% i jeszcze bardziej korzystnie mniej niż około 0,5% w standardowym teście.

Sposób leczenia

Niniejszy wynalazek jest nakierowany na sposób terapeutycznego leczenia stanu lub zaburzenia, w którym wskazane jest leczenie inhibitorem cyklooksygenazy-2, sposób obejmujący podawanie doustne kompozycji farmaceutycznej według niniejszego wynalazku pacjentowi, który tego wymaga. Tryb dawkowania w celu zapobiegania, łagodzenia lub poprawienia stanu lub zaburzenia korzystnie odpowiada leczeniu raz dziennie lub dwa razy dziennie omówionemu powyżej, lecz może być zmodyfikowany odpowiednio do różnych czynników. Obejmują one typ, wiek, wagę, płeć, dietę i stan zdrowotny pacjenta, oraz charakter i stopień powagi zaburzenia. Stąd też tryb dawkowania faktycznie zastosowany może być bardzo zróżnicowany, a zatem może różnić się od korzystnego trybu dawkowania przedstawionego powyżej.

Wstępne leczenie pacjenta dotkniętego stanem lub zaburzeniem, w którym jest wskazane leczenie inhibitorem cyklooksygenazy-2, można rozpocząć dawkami wskazanymi powyżej. Na ogół leczenie jest kontynuowane, jeśli to niezbędne, przez okres kilku tygodni do kilku miesięcy lub lat, dopóki stan lub zaburzenie nie zostaną opanowane lub wyeliminowane. Pacjenci podlegający leczeniu przy użyciu kompozycji według wynalazku mogą być poddani rutynowemu monitorowaniu jakimikolwiek sposobami dobrze znanymi specjalistom w dziedzinie celem określenia skuteczności terapii. Ciągła analiza takich danych umożliwia modyfikację trybu leczenia w trakcie terapii w taki sposób, że optymalnie skuteczne ilości celecoxib'u są podawane we właściwym czasie, i stąd również może być określony czas trwania leczenia. W ten sposób tryb leczenia/schemat dawkowania może być rozsądnie modyfikowany w czasie trwania leczenia, tak że podawana jest najmniejsza ilość celecoxib'u wykazująca zadowalającą skuteczność, i że podawanie jest kontynuowane tylko tak długo jak to jest niezbędne w celu skutecznego leczenia stanu lub zaburzenia.

Niniejszy wynalazek jest również nakierowany na zastosowanie kompozycji według niniejszego wynalazku do wytwarzania leków użytecznych w leczeniu i/lub profilaktyce stanów i zaburzeń, w których pośredniczy cyklooksygenaza-2.

P r z y k ł a d y

Następujące przykłady ilustrują aspekty niniejszego wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. Procedury doświadczalne używane do otrzymania przedstawionych danych są szczegółowo omawiane poniżej. Symbole i konwencje użyte w tych przykładach są zgodne ze stosowanymi we współczesnej literaturze farmaceutycznej. Jeśli nie podano inaczej, (i) wszystkie procenty przedstawione w tych przykładach są procentami wagowymi względem wagi całej kompozycji, (ii) dla kapsułek waga całkowita kompozycji stanowi wagę całkowitego wypełnienia kapsułki i nie obejmuje rzeczywistej wagi zastosowanej kapsułki, i (iii) tabletki powlekane są powlekane typowo stosowanymi materiałami powlekającymi, takimi jak preparat Opadry White YS-1-18027A, a udział wagowy powłoki stanowi 3% całkowitej wagi powlekanej tabletki.

P r z y k ł a d 1

Kapsułka - dawka 100 mg

Kapsułkę przygotowano z użyciem następującego preparatu:

T a b l i c a 1

Składnik	Udział (% wagowy)	Ilość (mg)
1	2	3
Celecoxib	37,04	100
Monohydrat laktozy (NF, Ph, Eur)	55,46	149,75
Laurylosiarczan sodowy (NF, Ph, Eur)	3	8,1

cd. tablicy 1

1	2	3
Povidone (K29-32 USP)	2,5	6,75
Usieciowana karboksymetyloceluloza sodowa (NF, Ph, Eur)	1	2,7
Stearynian magnezu (NF, Ph, Eur)	1	2,7
Całkowita waga wypełnienia kapsułki	100	270

Powyższa kompozycja dawki jednostkowej została umieszczona w twardej kapsułce żelatynowej (biała, nieprzezroczysta rozmiar #2) zawierającej ditlenek tytanu (USP), żelatynę (NF) i barwnik błękitny (SB-6018).

Monohydrat laktozy stosowany w każdym z niniejszych przykładów jest komercyjnie dostępny z Formost Farms, Baraboo, Wisconsin. Typ Ac-Di-Sol usieciowanej karboksymetylocelulozy sodowej stosowanej w każdym z niniejszych przykładów jest komercyjnie dostępny z FMC Corporation, Chicago, Illinois. Laurylosiarczan sodu stosowany w każdym z niniejszych przykładów jest komercyjnie dostępny z Henkel Corporation, Cincinnati, Ohio. Povidone (poliwinylpirolidon) stosowany w każdym z niniejszych przykładów jest komercyjnie dostępny z International Specialty Products. Stearynian magnezu stosowany w każdym z niniejszych przykładów jest komercyjnie dostępny z Mallinckrodt Inc., St. Louis, Missouri. Preparat Opadry White YS-1-18027 stosowany do powlekania tabletek ujawnionych w przykładach niniejszego zgłoszenia jest gotowym preparatem do powlekania komercyjnie dostępnym z Colorcon, West Point, Pennsylvania.

Dawki w kapsułkach o dowolnej żądanej pojemności od 25 mg do 225 mg mogą być dopasowane poprzez korygowanie ciężaru celecoxib'u i odpowiedniego zwiększania lub zmniejszania ilości laktozy według potrzeb aż do uzyskania całkowitego ciężaru wypełnienia 270 mg.

Przykład 2

Kapsułka - dawka 200 mg

Kapsułkę przygotowano z użyciem następującego preparatu:

Tablica 2

Składnik	Udział (% wagowy)	Ilość (mg)
Celecoxib	74,07	200
Monohydrat laktozy (NF, Ph, Eur)	18,43	49,75
Laurylosiarczan sodowy (NF, Ph, Eur)	3	8,10
Povidone (K29-32 USP)	2,5	6,75
Usieciowana karboksymetyloceluloza sodowa	1	2,7
Stearynian magnezu (NF, Ph, Eur)	1	2,7
Całkowita waga wypełnienia kapsułki	100	270

Powyższa kompozycja dawki jednostkowej została umieszczona w twardej kapsułce żelatynowej (biała, nieprzezroczysta rozmiar #2) zawierającej ditlenek tytanu (USP), żelatynę (NF) i barwnik błękitny (SB-6018).

Przykład 3

Tabletka - dawka 100 mg

Tabletki przygotowano z użyciem następującego preparatu:

Tablica 3

Składnik	Ilość/tabletka (mg)	Udział (% wagowy)	Ilość/wsad (kg)
1	2	3	4
Celecoxib	100	40	6,40
Monohydrat laktozy (NF)	101,88	40,75	6,52

cd. tablicy 3

1	2	3	4
Laurylosiarczan sodowy (NF)	7,5	3	0,48
Povidone (K29/32, USP)	6,25	2,5	0,40
Usieciowana karboksymetyloceluloza sodowa (Typ A, NF)	7,5	3	0,48
Mikrokrystaliczna celuloza (Avicel PH-102, NF)	25	10	1,60
Stearynian magnezu (NF)	1,88	0,75	0,12
Ogółem	250,01	100	16
Preparat Opadry White YS-1-18027A	7,50	-	-

Przygotowane tabletki miały wymiary 0,210 cala x 0,465 cala (5,0 mm x 11,2 mm) o modyfikowanym owalnym kształcie.

Celuloza mikrokrystaliczna typu Avicel zastosowana do przygotowania tabletek z przykładów 3 i 4 jest komercyjnie dostępna z FMC Corporation, Filadelfia, Pennsylvania.

Dawki w tabletkach wielkości od 25 do 225 mg mogą być dopasowane poprzez zwiększanie lub zmniejszanie ilości celecoxibu i każdego z materiałów nośników ujawnionych powyżej, tak aby zachować te same udziały wagowe jak przedstawione powyżej.

Przykład 4

Tabletka - dawka 200 mg

Tabletki przygotowano z użyciem następującej kompozycji:

Tablica 4

Składnik	Ilość/tabletka (mg)	Udział (% wagowy)	Ilość/wsad (kg)
Celecoxib	200	40	6,40
Monohydrat laktozy (NF)	203,75	40,75	6,52
Laurylosiarczan sodowy (NF)	15	3	0,48
Povidone (K29/32, USP)	12,5	2,5	0,40
Usieciowana karboksymetyloceluloza sodowa (Avicel PH-102, NF)	15	3	0,48
Mikrokrystaliczna celuloza (Typ A, NF)	50	10	1,60
Stearynian magnezu	3,75	0,75	0,12
Ogółem	500	100	16
Preparat Opadry White YS-1-18027A	15,0	-	-

Przygotowane tabletki miały wymiary 0,275 cala x 0,496 cala (6,6 mm x 11,9 mm) i kształt modyfikowanej kapsułki.

Przykład 5

Test dezintegracji

Tabletki przygotowano jak w przykładach 3 i 4 z tym wyjątkiem, że pozostawiono je nie powleczone. Sześć identycznych tabletek umieszczono oddzielnie w sześciu rurkach mających spód w postaci drucianego sita, w koszu dezintegracyjnym. Łaźnię wodną wstępnie podgrzano do $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ i utrzymywano w tej temperaturze w czasie trwania testu dezintegracji. Na łaźni wodnej umieszczono 1000 ml zlewkę. Zlewkę napełniono dostateczną ilością wody, aby sita druciane rurek pozostawały co najmniej 2,5 cm poniżej powierzchni wody w trakcie testu. Kosz dezintegracyjny umieszczono w wodzie i wielokrotnie podnoszono i opuszczano aż do zakończenia testu, utrzymując cały czas sita druciane rurek co najmniej 2,5 cm poniżej powierzchni wody. Czasem dezintegracji dla każdej z tabletek był czas, mierzony od chwili zanurzenia kosza, w którym ostatnia porcja tabletki przeszła przez sito na dnie rurki. Średnie wyniki dla nie powlekanych tabletek z przykładów 3 i 4 podano w tablicy 5.

Tablica 5

Tabletka	Czas dezintegracji
Przykład 3: tabletka - 100 mg dawka (nie powlekana)	4 minuty 35 sekund
Przykład 4: tabletka - 200 mg dawka (nie powlekana)	7 minut 40 sekund

Przykład 6**Test rozpuszczania**

Aparat według metody 2 USP (z mieszałdem) został użyty do określenia szybkości rozpuszczania kapsulek z przykładów 1 i 2 oraz tabletek z przykładu 3 i 4, które dla celów tych testów pozostawiono nie powleczone. Jako płyn rozpuszczający zastosowano roztwór 1% laurylosiarczan sodu/0,04 Na₃PO₄ (pH = 12), 1000 ml. Roztwór utrzymywano w temperaturze 37°C ± 5°C i mieszano (50 obr./min.) w trakcie testu. Badano dwanaście identycznych tabletek lub kapsulek. Każdą z 12 tabletek lub kapsulek oddzielnie umieszczono w jednym z 12 standardowych naczyń z roztworem rozpuszczającym; a następnie po 15, 30, 45 i 60 minutach pobierano 5 ml próbki z każdego naczynia. Próbkę z każdego naczynia sączono i mierzono absorbancję próbki (spektrofotometr UV; 2 mm droga optyczna, kuweta kwarcowa; 243 nm lub długość fali najdalszego UV; ślepa próba: środowisko rozpuszczające). Procent rozpuszczenia obliczano na podstawie zmierzonych absorbancji. Należy zauważyć, że rozpuszczalność przy wysokim pH w warunkach tego testu nie odpowiada rozpuszczalności w drogach żołądkowo-jelitowych.

Tablica 6

Kompozycja	% rozpuszczenia			
	15 minut	30 minut	45 minut	60 minut
Przykład 1: 100 mg kapsułka	89	99	100	100
Przykład 2: 200 mg kapsułka	55	82	89	92
Przykład 3: 100 mg tabletka	81	93	94	95
Przykład 4: 200 mg tabletka	60	96	98	98

Przykład 7**Analiza wielkości ziarna**

Tablica 7A przedstawia wyniki sitowej analizy wielkości ziarna wilgotnych granulowanych kompozycji farmaceutycznych, odpowiednio, z przykładów 1 i 2 przed kapsułkowaniem. „Procent pozostały na sicie” oznacza procent wagowy całości wsadu mający wielkość ziarna większą niż wskazany rozmiar sita.

Tablica 7A

Rozmiar sita (µm)	Procent zatrzymany na sicie			
	Przykład 1: 100 mg kapsułka		Przykład 2: 200 mg kapsułka	
	dolny limit	górnny limit	dolny limit	górnny limit
850	0	1,3	1,1	10,7
425	2,8	14,9	4,3	25,4
250	10,0	25,5	10,8	35,4
180	15,3	39,0	17,3	39,2
106	32,5	64,5	35,2	58,2
75	37,1	77,5	39,5	71,8
0	100	100	100	100

Tablica 7B przedstawia wyniki analizy sitowej wielkości ziarna wilgotnych granulowanych kompozycji farmaceutycznych, odpowiednio, z przykładów 3 i 4, przed prasowaniem w tabletki. „Procent wsadu” oznacza procent wagowy całości wsadu mający wielkość ziarna pomiędzy wskazanym rozmiarem

sita a następnym mniejszym wskazanym rozmiarem sita. „Procent wsadu, łącznie” podaje procent wagi całości wsadu mający wielkość ziaren większą niż wskazany rozmiar sita.

T a b l i c a 7B

Rozmiar sita (μm)	Przykład 3: 100 mg tabletki		Przykład 4: 200 mg tabletki	
	Procent wsadu	Procent wsadu łącznie	Procent wsadu	Procent wsadu łącznie
840 (sito 20 mesh)	1	1	0,79	0,79
420 (sito 40 mesh)	24,6	25,5	24,85	25,64
250 (sito 60 mesh)	18,4	44	19,13	44,77
177 (sito 80 mesh)	9,6	53,6	11,05	55,82
149 (sito 100 mesh)	6,6	60,2	6,9	62,72
105 (sito 140 mesh)	11,6	71,8	11,44	74,16
74 (sito 200 mesh)	8,8	80,6	8,28	82,45
Przesiew	19,4	100	17,55	100

Przykład 8

Analiza gęstości nasypowej

Tablica 8 przedstawia wyniki analizy gęstości nasypowej wilgotnych granulowanych kompozycji farmaceutycznych z przykładów 1, 2, 3 i 4 przed kapsułkowaniem lub prasowaniem w tabletki.

T a b l i c a 8

Kompozycja	Gęstość nasypowa (g/ml)	Gęstość nasypowa z usadem (g/ml)	Straty na suszeniu (%)
Przykład 1: 100 mg kapsułka	0,77	1,02	0,6
Przykład 2: 200 mg kapsułka	0,61	0,96	0,5
Przykład 3: 100 mg tabletki	0,73	0,87	1,37
Przykład 4: 200 mg tabletki	0,72	0,86	1,4
Przykład 9: program analizy tabletki	-	-	-

Tablica 9 przedstawia wyniki programu analizy tabletki („analiza TAP”) dla próbek 10 tabletek o składzie jak tabletki z przykładów 3 i 4.

T a b l i c a 9

Tabletka	Przeciętny ciężar (mg)	Przeciętna grubość (mm)	Twardość (kP)
Przykład 3: 100 mg tabletki	248	3,85	8,2
Przykład 4: 200 mg tabletki	500	5,22	14,6

Przykład 10

Test kruchości

Tabletki ważące w sumie 12 g umieszczono w wirującym bębnie. Z bębna i z tabletek najpierw usunięto zewnętrzny pył. Bęben uruchomiono i wirowanie kontynuowano przez 10 minut przy minimum 25 obr./min. Wirowanie bębna zatrzymano i usunięto tabletki. Usunięto luźny pył z tabletek, jak również jakiegokolwiek połamane tabletki, a nieuszkodzone tabletki zważono. Obliczono procent utraty masy dla tabletek z przykładów 3 i 4 i podano poniżej w tablicy 10.

Tablica 10

Tabletka	Procent utraty
Przykład 3: 100 mg tabletka	0,33
Przykład 4: 200 mg tabletka	0,16

Przykład 11-1

Biodostępność na modelu zwierzęcym (pies)

Zdrowe samice psów rasy beagle ważące 9 do 13 funtów (4,1 do 5,9 kg) otrzymały następujące pojedyncze dawki celecoxib'u: (1) infuzja dożylna 0,5 mg/kg wagi ciała, a następnie druga infuzja dożylna 5,0 mg/kg wagi ciała celecoxib'u; (2) 5 mg/kg wagi ciała celecoxib'u w postaci roztworu doustnego i (3) 5,0 mg/kg wagi ciała samego, nie preparowanego celecoxib'u w postaci kapsułki doustnej. Zaróbkę dla dawek dożylnych i roztworu doustnego stanowiła mieszanina glikolu polietylenowego mającego przeciętny ciężar cząsteczkowy 400 (PEG-400) i wody w proporcji objętościowej 2:1. Każda infuzja dożylna była podawana przez okres 15 minut z przerwami 15 do 30 minut dzielącymi dwie infuzje.

Pobrano wielokrotnie próbki krwi od każdego zwierzęcia, poprzez nakłucie żyły lub przez cewnik założony na stałe, do heparynizowanych probówek. Zmierzono stężenie celecoxib'u w surowicy krwi za pomocą HPLC i uzyskane wyniki wykorzystano do obliczenia parametrów farmakokinetycznych przedstawionych poniżej w tablicy 11-1.

Tablica 11-1

Parametr farmakokinetyczny	Infuzja dożylna	Roztwór doustny	Kapsułka, nie preparowana
C_{max} (ng/ml)	6950	2190	517
T_{max} (h)	nie dotyczy	0,5	3,0
$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml)h	31200	16200	4800
Klirens (ml/min kg)	3,08	5,14	17,4
$T_{1/2}$ (h)	8,84	9,15	11,8
Biodostępność	nie dotyczy	57,1	16,9

Przykład 11-2

Względna biodostępność preparatów na modelu zwierzęcym (pies)

Wpływ takich parametrów preparatu na biodostępność jak wielkość ziarna celecoxib'u, zwiększone stężenie środka zwilżającego, pH i zdyspergowanie celecoxib'u jako zawiesiny oceniano względem roztworu doustnego na modelu zwierzęcym (psa). Efekt mikronizacji celecoxib'u (średnia wielkość ziarna 10-20 μ m) przed preparowaniem testowano w kompozycji A. Kombinowany efekt mikronizacji, dodania środka zwilżającego (laurylosiarczan sodu) i zwiększonego mikro-środowiskowego pH ($Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$) testowano w kompozycji B. Efekt doprowadzenia środka zwilżającego (Tween 80) do ścisłego kontaktu z celecoxib'em (współstrącanie względem zwykłego mieszania suchego) testowano w kompozycji C. Efekt dalszego zmniejszenia wielkości ziarna (w przybliżeniu 1 μ m) i zdyspergowania ziaren w zawiesinie testowano w kompozycji D. Roztwór celecoxib'u podobny do stosowanego w przykładzie 11-1 (kompozycja E) dołączono jako wzorec. W dodatku dane z przykładu 11-1 dla nie mielonego, nie preparowanego celecoxib'u w kapsułce (kompozycja F) również dołączono jako wzorcowe. Składy kompozycji preparatów A, B, C, D, E i F zestawiono w tablicy 11-2A.

Tablica 11-2A

Składnik	Udział (% wagowy suchej masy)					
	A	B	C	D	E	F
1	2	3	4	5	6	7
Celecoxib (mikronizowany)	25	25	-	-	-	-
Celecoxib/Tween80 ⁽¹⁾	-	-	25	-	-	-

cd. tablicy 11-2A

1	2	3	4	5	6	7
Celecoxib (zdyspergowany) ⁽²⁾	-	-	-	100	-	-
Celecoxib (roztwór) ⁽³⁾	-	-	-	-	100	-
Celecoxib (nie mielony)	-	-	-	-	-	100
Laurylosiarczan sodu	2	25	-	-	-	-
Avicel 101	73	25	75	-	-	-
Na ₃ PO ₄ H ₂ O	-	25	-	-	-	-
Ogółem	100	100	100	100	100	100

⁽¹⁾ Strącony z roztworu etanolowego z użyciem wodnego 5% roztworu polisorbatu 80 jako przeciwrozpuszczalnika.⁽²⁾ Przygotowany jako zawiesina poprzez mielenie kulowe leku w zawieszynie polisorbatu 80 i poliwinylpirolidonu aż ziarna uzyskały w przybliżeniu 1 µm średnicy, według oceny mikroskopowej.⁽³⁾ Roztwór PEG-400/wodzie (2:1 obj./obj.).

Kompozycje podano w grupie trzech samców i trzech samic psów. 1-szej grupie psów podano 5 mg celecoxib'u na kg wagi ciała w roztworze E i w kapsułkowanych preparatach A i B według nierandomicznego krzyżowego planu. 2-giej grupie psów podano 5 mg celecoxib'u na kg wagi ciała w kapsułkowanym preparacie C i w zawieszynie D według nierandomicznego krzyżowego planu. Próbkę osocza pobierano w ciągu 24 godzin i analizowano na celecoxib za pomocą HPLC.

Wyniki badania (tablice 11-2B, 11-2C i 11-2D) wykazały, że ze zmniejszeniem wielkości ziarna (kompozycja A) lub współstrącaniem celecoxib'u ze środkiem zwilżającym (kompozycja C) zwiększa się biodostępność (według pomiaru AUC₍₀₋₂₄₎) celecoxib'u w porównaniu z wcześniejszym badaniem dla nie preparowanego celecoxib'u przedstawionym w przykładzie 11-1. Biodostępność celecoxib'u była większa dla roztworu PEG-400/woda (kompozycja E) i zawiesiny (kompozycja D). Biodostępność dla zawiesiny mającej w przybliżeniu ziarna wielkości 1 µm była podobna do tej dla roztworu i dostarczała wyraźnej wskazówki, że dostępność celecoxib'u z wilgotnego stałego granulatu może być udoskonalona poprzez zmniejszenie wielkości ziarna (na przykład poprzez mielenie sworzniowe celecoxib'u przed preparacją), zwiększenie zwilżalności celecoxib'u (na przykład przez dołączenie laurylosiarczanu sodu do płynu podczas granulacji) i ulepszenie dyspergowalności (na przykład poprzez dołączenie usieciowanej karboksymetylocelulozy sodowej podczas granulacji). Dane biodostępności zawarte w tablicach 11-2C i 11-2D dla każdego preparatu przedstawiają biodostępność danego preparatu jako procent biodostępności zmierzonej eksperymentalnie dla dożylnego podania celecoxib'u, z użyciem roztworu (kompozycja E) jako pomostu pomiędzy badaniami z przykładów 11-1 i 11-2.

T a b l i c a 11-2B

Czas (godz.)	Stężenie celecoxib'u w surowicy krwi ((µg/ml)					
	A	B	C	D	E	F
0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,0143	0,247	0,0635	0,453	0,824	0,205
1,0	0,244	0,228	0,443	0,826	0,820	0,333
2,0	0,318	0,138	0,717	0,865	0,604	0,262
3,0	0,189	0,0860	0,492	0,741	0,517	0,517
4,0	0,145	0,0707	0,384	0,576	0,413	0,234
6,0	0,107	0,0664	0,233	0,354	0,286	-
7,0	-	-	-	-	-	0,197
8,0	0,0828	0,0624	0,160	0,234	0,187	-
12,0	0,0939	0,0431	0,0865	0,142	0,0802	-
24,0	-	0,0404	0,0408	0,0394	0,0159	-

Tablica 11-2C

Parametr farmakokinetyczny	Wartość dla samic psów					
	A	B	C	D	E	F
C _{max} (ng/ml)	360±60	250±70	790±190	1010±270	840±240	500
T _{max} (godz.)	1,3±0,2	0,7±0,2	1,5±0,3	1,7±0,44	0,67±0,18	3,0
Biodostępność (%)	31,2±2,9	24,9±1,4	46,3±9,5	69,5±9,6	62,4±9,4	16,9

Tablica 11-2D

Parametr farmakokinetyczny	Wartość dla samców psów					
	A	B	C	D	E	F
C _{max} (ng/ml)	520±110	450±180	640±260	830±330	1520±200	500
T _{max} (godz.)	5,3±3,3	3,3±1,3	1,5±0,5	5,7±3,42	1,5	3,0
Biodostępność (%)	49,4±12,0	54,2±13,1	42,9±13,1	87,5±20,6	89,4±4,5	16,9

Przykład 11-3

Różne preparaty zawierające laurylosiarczan sodu (0 - 5% wagowych) i usieciowaną karboksymetylocelulozę sodową (0 - 5% wagowych) poddano skринingowi pod względem względnej zwilżalności i tendencji do dezintegracji. Względna zwilżalność oszacowano poprzez mierzenie czasu wymaganego do penetracji przez wodę kolumny granulowanego materiału przygotowanego z każdego preparatu. Tendencję do dezintegracji określono mierząc ciężar granulowanego materiału zatrzymanego na sicie 20 mesh (850 µm) po moczeniu materiału w 37°C w wodzie przez 5 minut. Składy kompozycji ocenianych preparatów A do H zestawiono w tablicy 11-3 A.

Tablica 11-3A

Kompozycja	Udział (% wagowy)							
	A ⁽¹⁾	B	C	D	E	F	G	H
Celecoxib	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7
Laktoza	15,8	15,8	21,8	19,8	17,8	15,8	17,8	11,8
Poliwinylopirolidon	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Laurylosiarczan sodowy	3,0	3,0	0,0	1,0	1,0	1,0	3,0	5,0
Ac-di-sol	3,0	3,0	0,0	1,0	3,0	5,0	1,0	5,0
Stearynian magnezu	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

⁽¹⁾ Laurylosiarczan sodu dodano jako suchy proszek.

Wyniki zestawiono w tablicy 11-3B. Testy penetracji przeprowadzono trzykrotnie. Testy dezintegracji przeprowadzono dwukrotnie. Wyniki badania penetracji wykazały, że mokre nanoszenie laurylosiarczanu sodu (kompozycja B) było lepsze niż nanoszenie suche (kompozycja A), i że preparaty zawierające 3% do 5% laurylosiarczanu sodu (kompozycje B, G i H) są lepsze od tych z mniejszymi ilościami laurylosiarczanu sodu (kompozycje C do F). Preparaty zawierające 3% laurylosiarczanu sodu (kompozycje B i G) były podobne do tych zawierających 5% laurylosiarczanu sodu (kompozycja H). Wyniki badania dezintegracji wykazały, że całkowita dezintegracja może być uzyskana przy stężeniu usieciowanej karboksymetylocelulozy sodowej nawet 1% (kompozycja G) i stężeniu środka zwilżającego 3%. Całkowita dezintegracja może również być uzyskana przy większych ilościach środka dezintegrującego (kompozycje B, F i H) niezależnie od stężenia środka zwilżającego. Kompozycja G wykazuje zarówno lepszą penetrację jak i całkowitą dezintegrację przy minimalnej wymaganej ilości zarobki.

Tablica 11-3B

Kompozycja	% Laurylosiarczanu sodu/-% Ac-di-sol	Czas penetracji	Dezintegracja
A ⁽¹⁾	3/3	>18 godzin	0,1 - 0,5%
B	3/3	5 - 60 minut	nie wykryto
C	0/0	>4 do >18 godzin	20 - 26%
D	1/1	>4 do >18 godzin	10 - 13%
E	1/3	2 do 4 godzin	4 - 6%
F	1/5	1 do 4 godzin	nie wykryto
G	3/1	10 do 40 minut	nie wykryto
H	5/5	10 do 55 minut	nie wykryto

Przykład 12

Następujące preparaty oceniano pod względem efektów zwilżania i jednorodności mieszaniny:

Tablica 12

Składnik	Udział (% wagowy)							
	Laktoza, sucha mieszanka		Mikrokrystaliczna celuloza, sucha mieszanka		Poliwinylopirolidon, granulat ¹		Polisorbat 80, granulat ²	
Celecoxib	5	60	5	60	5	60	5	60
Laktoza	94,5	39,5	-	-	92	37	93,5	38,5
Mikrokrystaliczna celuloza	-	-	94,5	39,5	-	-	-	-
Polisorbat 80	-	-	-	-	-	-	1,0	1,0
Povidone (K29-32)	-	-	-	-	2,5	2,5	-	-
Stearynian magnezu	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

¹ W tym preparacie poliwinylopirolidon dodano do mieszanki jako suchy proszek przez granulacją z wodą.

² W tym preparacie celecoxib i laktozę granulowano z wodnym roztworem polisorbatu 80.

Mieszanki 5% celecoxib'u wykazywały lepszą homogeniczność mieszanki niż mieszanki 60% celecoxib'u. Zmierzone względne odchylenia standardowe dla mieszanek 5% celecoxib'u znajdowały się w zakresie od 0,4% do 3,5%, podczas gdy mierzone względne odchylenia standardowe dla mieszanek 60% celecoxib'u znajdowały się w zakresie od 4,7% do 6,3%. W dodatku mniej homogenna mieszanka 60% celecoxib'u zawierała stosunkowo duże granulki (większe od 420 µm), które były nadaktywne (zawierały o 125% do 132% większe stężenia celecoxib'u niż inne granulki).

Przygotowano cztery podobne preparaty zawierające 25% celecoxib'u zamiast 5% lub 60% celecoxib'u. Biodostępność tych preparatów oszacowano na modelu zwierzęcym (pies) według procedury podobnej do przedstawionej dla przykładów 11-1 i 11-2. Preparat z poliwinylopirolidonem po granulacji mokrej wykazywał najwyższą biodostępność (około 74%).

Przykład 13

Przygotowano i oceniono kapsułki zawierające następujące preparaty:

Tablica 13A

Składnik	Ilość (mg)		
	5 mg kapsułka	20 mg kapsułka	100 mg kapsułka
1	2	3	4
Celecoxib	5	20	100
Laktoza	92	77	61,9

cd. tablicy 13A

1	2	3	4
Povidone (K29-32)	2,5	2,5	4
Stearynian magnezu	0,5	0,5	0,8
Ogółem	100	100	166,7
Otoczka kapsułki	1	1	1
Rozmiar kapsułki	#3	#3	#3

Celecoxib rozdrobiono poprzez wielokrotne przepuszczanie przez młyn oscylacyjny wyposażony w sukcesywnie zmniejszające się rozmiary sit (#14, #20, #40). Wielkość ziarna D_{90} cząstek celecoxib'u dodanych do tej mieszaniny była mniejsza od około 37 μm . Celecoxib, laktozę i poliwinylpirolidon mieszano w mieszalniku planetarnym i granulowano na mokro z wodą. Granulat następnie suszono na tacy w 60°C, przecierano przez sito 40 mesh, smarowano stearynianem magnezu w V-mieszalniku i kapsułkowano w maszynie kapsułkującej z dozownikiem. Profil rozpuszczania *in vivo* kapsułek określono z użyciem metody 2 USP i 15 mM buforu fosforanowego o pH 10 jako środowiskiem rozpuszczającym. Około 50% rozpuszczania *in vitro* uzyskano po około 15 minutach i ponad 90% rozpuszczania *in vitro* po około 30 minutach.

Absorpcję, dystrybucję, metabolizm i profil eliminacji tej 100 mg dawki jednostkowej-kapsułki porównano z profilem zawiesiny ^{14}C -celecoxib'u. Badanie stanowiło otwarte-znaczone, randomiczne krzyżowe badanie przeprowadzane u zdrowych podmiotów-samców. Zawiesinę przygotowano rozpuszczając celecoxib w etanolu zawierającym 5% polisorbata 80 i dodając tę mieszaninę do soku jabłkowego przed podaniem. Podmioty otrzymujące zawiesinę spożyły 300 mg dawkę celecoxib'u. Podmioty otrzymujące kapsułkowaną postać celecoxib'u pobrały trzy 100 mg dawki jednostkowe-kapsułki, czyli w sumie dawkę 300 mg celecoxib'u. Szybkość absorpcji z kapsułki była mniejsza niż z zawiesiny, ale była równoważna zawiesinie przy pomiarze według AUC_{0-48} . Wyniki średnie przedstawiono w poniższej tablicy 13B. Większość celecoxib'u ulegała metabolizacji i tylko 2,56% radioaktywnej dawki znajdowało się w moczu lub kale.

Tablica 13B

Parametr farmakokinetyczny	Zawiesina	Kapsułki
$\text{AUC}_{(0-48)}$ ((ng/ml)godz.)	8706,7	8763,1
C_{max} (ng/ml)	1526,5	1076,5
T_{max} (godz.)	1,42	1,94
$T_{1/2}$ (godz.)	11,53	15,57

Przykład 14

Przygotowano i oceniono kapsułki mające następujący skład:

Tablica 14

Składnik	Ilość (mg)	
	100 mg kapsułka	200 mg kapsułka
Celecoxib	100	200
Laktoza	223,4	120,1
Povidone (K29-32)	8,3	8,3
Stearynian magnezu	1,7	5
Ogółem	333,4	333,4
Rozmiar kapsułki	#1	#1

Preparaty te przygotowano w sposób podobny do preparatów z przykładu 13, z wyjątkiem tego, że użyto udarowy młyn sworznioy zamiast młynu oscylacyjnego. Wielkość ziarna dalej zmniejszano z użyciem

młynu sworzniowego. Dla kapsułki 100 mg uzyskano około 305 rozpuszczenia *in vitro* po około 15 minutach i ponad 85% rozpuszczenia *in vitro* po około 30 minutach. Dla kapsułki 200 mg uzyskano około 50% rozpuszczenia *in vitro* po około 15 minutach i ponad 85% rozpuszczenia *in vitro* po około 30 minutach.

Przykład 15

Przygotowanie kapsulek z dawką 100 mg

Kapsułki dostarczające dawki 100 mg lub 200 mg celecoxib'u i mające skład przedstawiony, odpowiednio, w przykładach 1 i 2, mogą być przygotowane zgodnie z dopuszczalną farmaceutyczną praktyką wytwórczą w sposób zilustrowany na fig. 1 lub fig. 2. Tabletki dostarczające dawkę 100 mg lub 200 mg celecoxib'u i mające skład przedstawiony, odpowiednio, w przykładach 3 lub 4 mogą być przygotowane poprzez odpowiednie modyfikowanie sposobu według fig. 1 lub fig. 2, uwzględniając zewnątrzgranulacyjny dodatek usieciowanej karboksymetylocelulozy sodowej i celulozy mikrokrystalicznej oraz tabletkowanie zamiast kapsułkowania kompozycji.

W zilustrowanym sposobie przygotowania dużej ilości 100 mg kapsulek z użyciem materiałów wyjściowych ujawnionych powyżej, typowy wsad złożony jest z czterech identycznych sekcji granulacyjnych, aczkolwiek liczba sekcji granulacyjnych nie jest wąsko ograniczona i zależy głównie od wydajności oprządkowania i potrzebnej wielkości wsadu.

Przykład 16

Badanie biorównoważności

Biorównoważność i bezpieczeństwo 200 mg dawek celecoxib'u oceniano w otwartym-znaczonej, randomicznym, jednodawkowym trójdrożnym krzyżowym badaniu w grupie 46 zdrowych dorosłych ludzi. Podmioty otrzymywały trzy pojedyncze 200 mg dawki celecoxib'u podawane jako (A) jedna kapsułka z dawką 200 mg, (B) dwie kapsułki z dawkami po 100 mg lub (C) dwie kapsułki z dawkami po 100 mg (z różnych szarż). Leczenie przeprowadzano w odstępach siedmiodniowych. Konkretnie kompozycje farmaceutyczne dla kapsułki z dawką 100 mg i dla kapsułki z dawką 200 mg są ujawnione, odpowiednio, w przykładach 1 i 2. Podmioty otrzymały na czczo pojedyncze dawki doustne medykacji badawczej łącznie z około 180 ml wody o godzinie 8. Podmioty nadal pościły i pozostawały w pozycji wyprostowanej przez cztery godziny po podaniu dawki. Próbkę krwi pobierano w -0,25 (przed dawkowaniem), 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 i 48 godzin po dawkowaniu. Analizy wyseparowanego osocza przeprowadzono za pomocą PPD, Pharmaco, Richmond, VA. Stężenia celecoxib'u w osoczu określono z wykorzystaniem walidowanej procedury za pomocą wysoko-sprawnej chromatografii cieczowej („HPLC”) przy dolnym limicie wykrywalności 10,0 ng/ml. Każdy podmiot badano oddzielnie. Pozostawiano minimalnie siedmiodniowy okres wypłukiwania pomiędzy podawaniem każdej pojedynczej 200 mg dawki. Wyniki średnie uzyskane dla 46 badanych podmiotów podano w poniższych tablicach 16A i 16B.

Tablica 16A

Czas (godz.)	Stężenie celecoxib'u w osoczu (ng/ml)		
	Jedna 200 mg kapsułka	Dwie 100 mg kapsułki (wsad 1)	Dwie 100 mg kapsułki (wsad 2)
1	2	3	4
-0,25	0,22	0,00	0,00
0,5	103,74	117,89	212,61
1,0	418,24	446,39	647,00
1,5	575,68	606,97	826,90
2,0	646,83	656,98	862,23
3,0	686,19	666,55	781,13
4,0	621,02	595,21	660,15
6,0	389,00	387,41	383,81
8,0	322,24	332,51	323,59
12,0	214,63	208,06	209,96
16,0	149,11	146,40	144,23

cd. tablicy 16A

1	2	3	4
24,0	116,09	111,77	113,21
36,0	52,76	48,27	46,98
48,0	27,24	26,47	22,44

T a b l i c a 16B

Parametr farmakokinetyczny	Wartość parametru farmakokinetycznego		
	Jedna 200 mg kapsułka	Dwie 100 mg kapsułki (wsad 1)	Dwie 100 mg kapsułki (wsad 2)
AUC ₍₀₋₄₈₎ ((ng/ml)godz.)	8107,07	7976,56	8535,49
AUC _(0-LOQ) ((ng/ml)godz.)	8063,17	7953,71	8501,94
AUC _(0-∞) ((ng/ml)godz.)	8828,64	8640,46	9229,52
C _{max} (ng/ml)	801,19	815,21	959,50
T _{max} (godz.)	2,46	2,84	2,23
T _{1/2} (godz.)	12,22	13,52	10,67
C _{max} /AUC _(0-LOQ)	0,10	0,10	0,20

Przykład 17

Badanie wpływu żywności

Wykorzystano otwarte-znaczone, randomiczne, jednodawkowe trójdrożne krzyżowe badanie do oszacowania proporcjonalności dawki i wpływu żywności na farmakokinetyczny profil celecoxib'u u zdrowych dorosłych podmiotów. Bezpieczeństwo oszacowano w oparciu o niekorzystne przypadki, oznaki odżywienia i kliniczne testy laboratoryjne. Dwudziestu czterech zdrowych dorosłych podmiotów otrzymywało randomicznie następujące pojedyncze dawki celecoxib'u: (A) kapsułka z dawką 50 mg na czczo, (B) 50 mg kapsułka natychmiast po wysokotłuszczowym śniadaniu, (C) kapsułka 100 mg na czczo i (D) kapsułka 100 mg natychmiast po wysokotłuszczowym śniadaniu. Podmioty otrzymywały medykację badawczą dnia 1, 8, 15 i 22 w jednej lub w czterech sekwencjach lekowych (ADBC; BACD; CDDA; i DCAB). Konkretna kompozycja kapsułki z dawką 100 mg jest ujawniona w przykładzie 1. Konkretna kompozycja kapsułki z dawką 50 mg jest ujawniona w tablicy 17A poniżej.

T a b l i c a 17A

Składnik	Ilość (mg)
Celecoxib	50,00
Monohydrat laktozy	199,8
Laurylosiarczan sodowy	8,1
Povidone (K29-32)	6,8
Usieciowana karboksymetyloceluloza sodowa	2,7
Stearynian magnezu	2,7
Całkowita waga wypełnienia kapsułki	270,0

Powyższa kompozycja dawki jednostkowej została umieszczona w twardej kapsułce żelatynowej (biała, nieprzezroczysta, rozmiar #2).

Próbki krwi pobierano w -0,25 (przed dawkowaniem), 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 i 48 godzin po dawkowaniu. Analizy wyseparowanego osocza przeprowadzono za pomocą PPD, Pharmaco, Richmond, VA. Stężenia celecoxib'u w osoczu określono z wykorzystaniem walidowanej procedury za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej („HPLC”) przy dolnym limicie wykrywalności 10,0 ng/ml. Nie było klinicznie znaczących zmian w oznakach odżywienia lub badaniu fizycznym. Wszystkie nieko-

rzystne przypadki miały łagodny przebieg. Wyniki średnie uzyskane dla 24 badanych podmiotów podano w poniższych tablicach 17B i 17C.

Tablica 17B

Czas (godz.)	Stężenie celecoxib'u w osoczu (ng/ml)			
	100 mg kapsułka (na czczo)	100 mg kapsułka (wysokotłuszczowe śniadanie)	50 mg kapsułka (na czczo)	50 mg kapsułka (wysokotłuszczowe śniadanie)
-0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	63,96	1,35	52,90	2,38
1,0	225,65	14,00	155,07	11,98
1,5	344,77	49,37	202,22	29,85
2,0	354,45	139,43	220,15	63,00
3,0	348,03	438,99	253,85	186,94
4,0	333,86	600,00	244,80	298,23
6,0	196,53	355,65	118,58	188,90
8,0	152,35	314,54	91,79	165,85
12,0	121,08	179,04	61,13	88,76
16,0	86,13	102,12	39,51	51,86
24,0	61,77	49,31	28,22	22,81
36,0	38,00	17,88	10,69	8,75
48,0	17,77	7,91	5,77	3,80

Tablica 17C

Parametr farmakokinetyczny	Wartość parametru farmakokinetycznego			
	100 mg kapsułka (na czczo)	100 mg kapsułka (wysokotłuszczowe śnia- danie)	50 mg kapsułka (na czczo)	50 mg kapsułka (wysokotłuszczowe śnia- danie)
AUC ₍₀₋₄₈₎ (ng/ml) godz.)	4463,28	5214,86	2426,23	2601,10
AUC _(0-LOC) (ng/ml) godz.)	4415,59	5105,50	2352,68	2501,56
AUC _(0-∞) (ng/ml) godz.)	5126,74	5419,21	2693,80	2759,42
C _{max} (mg/ml)	455,00	746,96	321,46	354,17
T _{max} (godz.)	2,60	5,00	2,92	4,46
T _½ (godz.)	16,02	6,86	11,01	6,49
C _{max} /AUC _(0-LOC)	0,11	0,15	0,16	0,16

Przykład 18

Farmakokinetyka zawiesiny względem preparatu w kapsułce

Farmakokinetyka i biodostępność doustnej subtelnej zawiesiny i dwóch doustnych kapsulek zawierających celecoxib oceniano w otwartym-znaczonej, randomicznym, jednodawkowym badaniu krzyżowym. Trzydziestu sześciu zdrowych dorosłym podmiotów otrzymało randomicznie następujące pojedyncze dawki celecoxib'u: (A) jedna kapsułka z dawką 200 mg, (B) dwie kapsułki z dawkami po 100 mg i (C) 100 mg doustnej subtelnej zawiesiny. Całość leczenia trwała 18 dni. Dnia 1, 8 i 15 podmioty otrzymywały jeden z trzech środków leczniczych zgodnie z andomicznym harmonogramem. Leczenia roz-

dzielano odstępami siedmiodniowymi. Konkretna kompozycja farmaceutyczna kapsułki z dawką 200 mg jest ujawniona w przykładzie 2. Konkretna kompozycja farmaceutyczna kapsułki z dawką 100 mg jest ujawniona w poniższej tablicy 18A.

Tablica 18A

Składnik	Ilość (mg)	Ciężar %
Celecoxib	100,00	60,0
Monohydrat laktozy	61,7	37,0
Povidone, K29-32	4,20	2,51
Stearynian magnezu	0,80	0,48

Kompozycja farmaceutyczna użyta do kapsulek z dawką 100 mg została przygotowana drogą przepuszczenia wyjściowego celecoxib'u przez sito wibracyjne 40 mesh (nie wykonywano dodatkowego mielenia), granulację mokrą celecoxib'u, laktozy i povidone w ścinającym mieszalniku planetarnym, suszenia na tacach i mielenia granulowanej mieszaniny, dodania stearynianu magnezu do granulowanej mieszaniny i zestawiania z wytworzeniem finalnej kompozycji farmaceutycznej.

Doustna subtelna zawiesina została przygotowana poprzez rozpuszczenie celecoxib'u w etanolu zawierającym 5% polisorbatu 80 i dodanie tej mieszaniny do soku jabłkowego przed podaniem.

Próbki krwi pobierano w -0,25 (przed dawkowaniem) i w trakcie 72 godzin po dawkowaniu. Każdy podmiot badano oddzielnie po otrzymaniu kapsułki z 200 mg dawką, kapsulek z 100 mg dawkami i doustnej subtelnej zawiesiny. Pozostawiano minimalnie siedmiodniowy okres wypłukiwania pomiędzy podawaniem każdej 200 mg dawki. Wyniki średnie uzyskane dla 36 badanych podmiotów podano w poniższej tablicy 18B.

Tablica 18B

Parametr farmakokinetyczny	Wartość parametru farmakokinetycznego		
	Dwie 100 mg kapsułki	Jedna 200 mg kapsułka	200 mg doustna subtelna zawiesina
AUC ₍₀₋₇₂₎ ((ng/ml)godz.)	7247,5±2427,5	7648,1±2412,1	7736,2±2488,2
AUC _(0-∞) ((ng/ml)godz.)	7562,4±2494,0	7830,3±2448,4	8001,2±2535,6
C _{max} (ng/ml)	619,7±249,4	704,6±265,7	1228,8±452,0
T _{max} (godz.)	3,00±0,99	2,83±1,06	0,79±0,32
T _½ (godz.)	13,96±5,27	11,92±3,60	13,33±6,69
Klirens ₍₀₋₇₂₎ (l/godz.)	30,4±9,8	28,4±7,8	28,1±7,8

Na ogół szybkość absorpcji celecoxib'u (wyższy C_{max} i krótszy T_{max}) była większa dla doustnej subtelnej zawiesiny niż dla kapsulek. Jednakże całkowity stopień absorpcji celecoxibu dla doustnej subtelnej zawiesiny, mierzony jako AUC₍₀₋₇₂₎ lub AUC_(0-∞), był podobny dla całkowitej absorpcji celecoxib'u dla kapsulek.

Ponieważ rozmaite modyfikacje mogą być dokonane w powyższych preparatach i sposobach nie oddalając się od zakresu wynalazku, całość zagadnienia zawarta w powyższym ujawnieniu winna być traktowana jako zilustrowanie wynalazku, nie ograniczające jego zakresu.

Zastrzeżenia Patentowe

1. Kompozycja farmaceutyczna obejmująca jedną lub więcej oddzielnych, stałych, podawanych doustnie jednostek dawek, **znamienna tym**, że każda zawiera ziarnisty celecoxib w ilości od 10 mg do 1000 mg w jednorodnej mieszaninie z jedną lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych związków i posiadającą zakres wielkości ziaren celecoxib'u taką, że D₅₀ ziaren jest mniejsze od 200 μm, korzystnie mniejszych niż 100 μm, jeszcze korzystniej mniejszych niż 40 μm, a najkorzystniej mniejszych niż 25 μm najdłuższego wymiaru cząstek.

2. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że biodostępność względna celecoxib'u jest nie niższa od około 50%, korzystnie nie niższa od około 70%, w porównaniu z doustnie podawanym roztworem zawierającym tę samą dawkę celecoxib'u.

3. Kompozycja według zastrz. 1 albo 2, **znamienna tym**, że wymienione jednostki dawki są wybrane spośród tabletek, pigulek, twardych i miękkich kapsułek, pastylek do ssania, saszetek i pastylek.

4. Kompozycja według zastrz. 3, **znamienna tym**, że dawki jednostkowe w postaci kapsułek lub tabletek mają zaróbki wybrane z grupy zawierającej farmaceutycznie dopuszczalne rozcieńczalniki, środki dezintegrujące, środki wiążące, środki zwilżające i smarne.

5. Kompozycja według zastrz. 4, **znamienna tym**, że zawiera:

a) jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych rozcieńczalników w całkowitej ilości od 10% do 85% wagowych kompozycji,

b) jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych środków dezintegrujących w całkowitej ilości 0,2% do 10% wagowych kompozycji,

c) jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych środków wiążących w całkowitej ilości od 0,75% do 15% wagowych kompozycji,

d) ewentualnie jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych środków zwilżających w całkowitej ilości od 0,4% do 10% wagowych kompozycji oraz

e) ewentualnie jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych środków smarnych w całkowitej ilości od 0,2% do 8% wagowych kompozycji.

6. Kompozycja według zastrz. 5, **znamienna tym**, że zawiera:

a) rozcieńczalniki obejmujące laktozę,

b) środki dezintegrujące obejmujące karboksymetylocelulozę sodową,

c) środki wiążące obejmujące poliwinylpirolidon,

d) środki zwilżające, jeżeli są obecne, obejmujące laurylosiarczan sodu oraz

e) środki smarne, jeżeli są obecne, obejmujące stearynian magnezu.

7. Kompozycja jak określona w każdym z zastrz. 1 - 6 do leczenia stanu medycznego lub zaburzenia u podmiotu, w którym wskazane jest leczenie inhibitorem cyklooksygenazy-2, przy czym kompozycja jest podawana podmiotowi doustnie, korzystnie raz lub dwa razy dziennie.

8. Zastosowanie kompozycji określonej w każdym z zastrz. 1 - 6 do wytwarzania leku do leczenia i/lub zapobiegania stanowi lub zaburzeniu, w którym pośredniczy inhibitor cyklooksygenazy-2.

9. Zastosowanie według zastrz. 8, **znamiennie tym**, że stanem lub zaburzeniem jest reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów lub ból.

Rysunki

Fig. 1

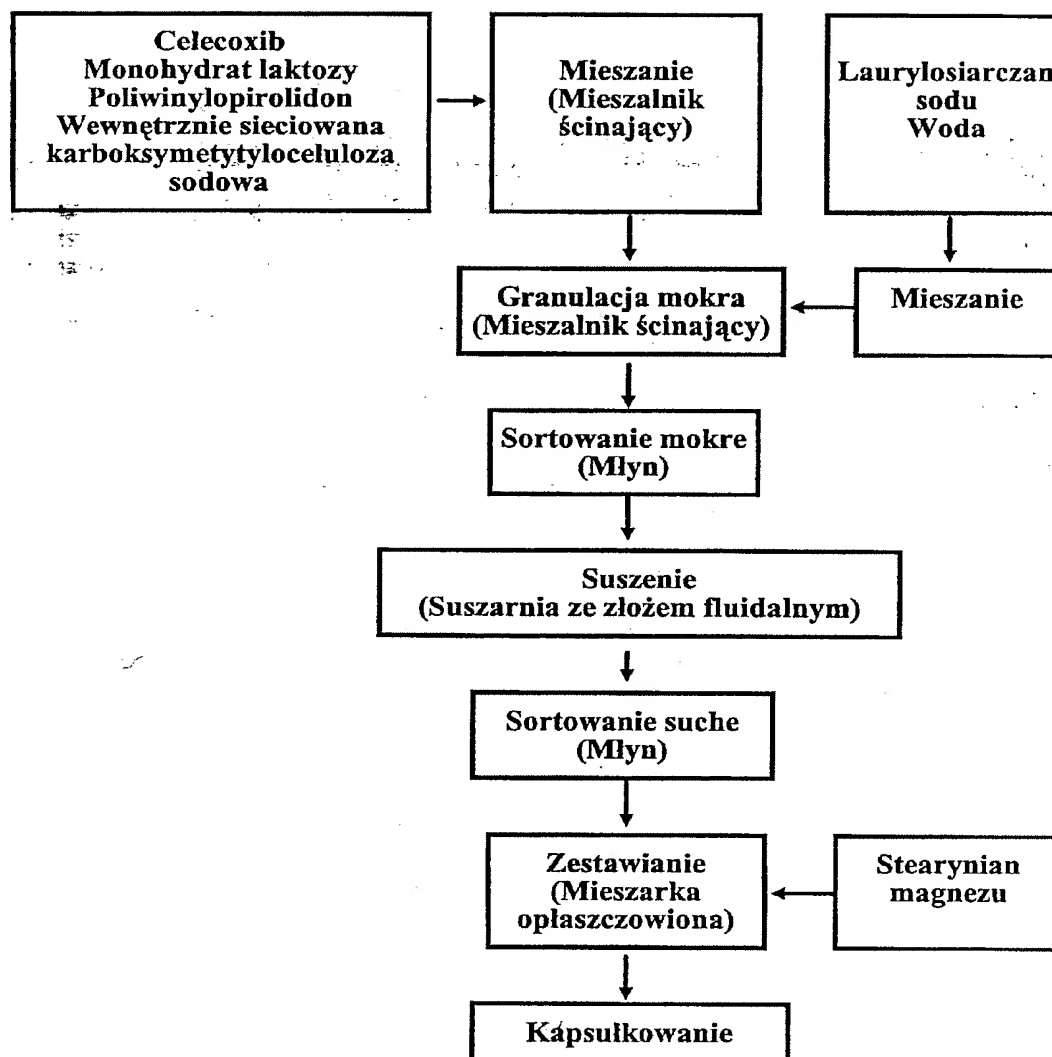


Fig. 2

